

Ústav z důvodu další změny obsahu podání a z důvodu nového vyhledání cenových referencí pro stanovení základní úhrady přistupuje k vydání další hodnotící zprávy v tomto správním řízení.

Hodnocení žádosti o změnu výše a podmínek úhrady léčivého přípravku:

ATC	Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
M09AB02	0168122	XIAPEX	0,9MG INJ PSO LQF 1+1X3ML

(dále jen „XIAPEX“)

Léčivá látka: kolagenáza *Clostridium histolyticum*

Ústav nezjistil existenci totožných registrovaných přípravků s jiným stavem registrace.

Žadatel:

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

IČ: 556038-9321

SE-112 76 Stockholm

Švédské království

Zastoupen:

Minarčíková Ivana

IČ: 88501248

Molákova 2150/13, 628 00 Brno

(dále jen „žadatel“ „Swedish“)

Posuzovaný přípravek je originální.

Posouzení žádosti o změně výše a podmínek úhrady bylo provedeno v souladu s ustanovením § 39b a § 39c zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, a další související zákony (to vše dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), přičemž byly zejména posouzeny:

- a) terapeutická účinnost a bezpečnost,
- b) závažnost onemocnění, k jejímuž léčení je určen,
- c) účastníkem řízení předložené hodnocení nákladové efektivity a dopadu na finanční prostředky zdravotního pojištění způsobeného užíváním léčivého přípravku nebo

potravin pro zvláštní lékařské účely, s vyjádřením nákladů na 1 pacienta a odhadovaný počet pacientů léčených za rok, a to v případech stanovení nebo změny výše a podmínek úhrady nebo hloubkové nebo zkrácené revize u léčivých přípravků nebo potravin pro zvláštní lékařské účely, u kterých je požadováno rozšíření podmínek úhrady vedoucí ke zvýšení počtu léčených pacientů, zvýšení úhrady oproti základní úhradě nebo 1 další zvýšená úhrada oproti stávajícímu stavu nebo oproti ostatním léčivým přípravkům nebo potravinám pro zvláštní lékařské účely v referenční skupině,

d) veřejný zájem,

e) vhodnost cesty podání, lékové formy, síly a velikost balení,

f) obvyklé dávkování,

g) nezbytná délka léčby,

h) míra součinnosti osoby, které je podáván,

i) jeho nahraditelnost jiným léčivým přípravkem nebo potravinou pro zvláštní lékařské účely, hrazenou ze zdravotního pojištění a porovnání jejich cen a stanovených úhrad s cenou posuzovaného léčivého přípravku nebo potravin pro zvláštní lékařské účely,

j) předpokládaný dopad úhrady na finanční prostředky zdravotního pojištění,

k) doporučené postupy odborných institucí a odborníků, a to vždy z hlediska nákladové efektivity a s ohledem na dopad na finanční prostředky zdravotního pojištění.

Hodnocení Ústavu je komplexní a je provedeno s ohledem na ustanovení § 39b odst. 2 písm.

a) až k) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Uvedená kritéria hodnocení se vztahují ke všem částem uvedeným dále v tomto dokumentu.

Při hodnocení Ústav postupoval rovněž v souladu s vyhláškou č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 384/2007 Sb.“) a vyhláškou č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“).

Datum zahájení řízení: 30. 6. 2017

Dne 14. 7. 2017 Ústav pod č. j. sukl173712/2017 založil do spisu podklady pro stanovení základní úhrady. Tyto již nejsou nadále aktuální.

Dne 18. 7. 2017 Ústav obdržel pod č. j. sukl176712/2017 podání žadatele, v němž se vyjadřuje k Ústavem vyhledaným cenovým referencím ve Velké Británii.

K tomu Ústav uvádí, že důkazy navržené žadatelem posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“).

K tomu Ústav uvádí, že posoudil vyjádření účastníka týkající se odečtení velkoobchodní přírážky ve Velké Británii, a konstatuje, že na základě podkladů předložených účastníkem a skutečností známých Ústavu z úřední činnosti neuplatnil odpočet obchodní přírážky distributora ve výši 12,5 % od nalezené ceny. Držitel rozhodnutí o registraci může ve Velké Británii dodávat léčivé přípravky na trh v režimu „direct to pharmacy“ a nepoužít klasickou cestu dodání léčivého přípravku přes distributora. Především se jedná o případy, kdy je u léčivého přípravku v britské databázi <http://www.dmd.medicines.org.uk> uvedeno „Discount not deducted“.

Dne 26. 7. 2017 založil Ústav pod č. j. sukl182975/2017 cenové reference zohledňující výše uvedenou námitku žadatele. Tyto již nejsou nadále aktuální.

Dne 26. 10. 2017 Ústav vložil do spisu první hodnotící zprávu („1. HZ“), č. j. sukl272683/2017, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl272685/2017 ze dne 26. 10. 2017. Současně byli účastníci řízení informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedené podání žadatele.

Dne 9. 11. 2017 Ústav obdržel pod č. j. sukl297497/2017 podání účastníka Swedish, ve kterém, s ohledem na závěry uvedené v 1. HZ, požádal o přerušení předmětného správního řízení do předložení podkladů pro vydání rozhodnutí, nejdéle však do dne 8. 12. 2017.

Dne 10. 11. 2017 Ústav vydal usnesení č. j. sukl300802/2017, kterým výše uvedené žádosti vyhověl.

Dne 8. 12. 2017 Ústav obdržel pod č. j. sukl370075/2017 podání účastníka Swedish, který požádal o změnu obsahu podání spočívající ve změně původního návrhu indikačního omezení na následující znění:

„P: Léčba Dupuytrenovy kontraktury (DK) pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou DK a kontrakturou alespoň jednoho MP kloubu v rozmezí $\geq 20^\circ$ až $\leq 100^\circ$ nebo jednoho PIP kloubu v rozmezí $\geq 20^\circ$ až $\leq 80^\circ$ a pozitivním „table top test“ definovaným jako neschopnost položit zároveň napnutý postižený prst (prsty) a dlaň na plochu stolu. Je hrazena pouze jedna injekce v rámci jedné terapeutické intervence a to pouze u pacientů, u kterých je možné zaléčit všechny kontraktury na jedné ruce jednou aplikací Xiapexu. Další reapplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu tohoto zákroku není hrazena. Léčba Peyronieho nemoci (PN) pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou PN a hmatným plakem a deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 60^\circ$. Pokud je v rámci jedné léčebné intervence deformita zakřivení menší než 15 stupňů po

prvním, druhém nebo třetím léčebném cyklu nebo pokud lékař stanoví, že další léčba není klinicky indikována, pak nejsou následné léčebné cykly prováděny a následná aplikace Xiapex není hrazena. Přípravek Xiapex musí být podáván lékařem, který je příslušně proškolený ve správném podávání léčivého přípravku a má zkušenosti s diagnostikou a léčbou urologických onemocnění u mužů.“

K tomu Ústav uvádí, že podání účastníka Swedish posoudil a jeho žádosti vyhověl, jak je uvedeno níže.

Dne 8. 12. 2017 Ústav obdržel pod č. j. sukl372371/2017 podání žadatele, ve kterém se vyjadřuje k 1. HZ. Téhož dne účastník Swedish předložil pod č. j. sukl372354/2017 doplnění důkazů k předmětnému správnímu řízení.

K tomu Ústav uvádí, že žadatelem předložené důkazy vzal na vědomí; v případě podání týkajícího se 1. HZ se Ústav vyjadřuje níže, v rámci vypořádání odpovědi odborné společnosti na žádost o stanovisko.

Dne 12. 12. 2017 Ústav vydal pod č. j. sukl376195/2017 vyrozumění o pokračování předmětného správního řízení ode dne 9. 12. 2017.

Dne 12. 12. 2017 Ústav vydal pod č. j. sukl376205/2017 usnesení, kterým na základě výše uvedené žádosti účastníka Swedish ze dne 8. 12. 2017 povolil změnu obsahu podání (podmínek úhrady ze zdravotního pojištění).

Dne 29. 1. 2018 Ústav požádal Českou urologickou společnost ČLS JEP (dále jen „ČUS“) o stanovisko k otázce stanovení úhrady ze zdravotního pojištění pro léčivý přípravek XIAPEX (založeno do spisu dne 30. 1. 2018 pod č. j. sukl62888/2018).

Dne 8. 2. 2018 Ústav obdržel odpověď ČUS ze dne 5. 2. 2018 (založeno do spisu dne 9. 2. 2018 pod č. j. sukl98940/2018).

Níže jsou uvedené dotazy, které Ústav zaslal odborné společnosti, odpovídající části podání žadatele ze dne 8. 12. 2017, odpovědi ČUS a souhrnné vypořádání Ústavu.

1. Jak v současné době probíhá v běžné klinické praxi v ČR léčba pacientů s Peyronieho chorobou (PN) a jak je posuzován přínos léčebných intervencí v této indikaci? Jaký přínos je považován za klinicky významný?

Ústav v 1. HZ vyjádřil nejistotu o klinickém významu přínosu léčby PN pomocí přípravku XIAPEX. Do registračních studií byli zařazeni pacienti s výchozí deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 90^\circ$, léčba XIAPEXEM vedla ke zmírnění deformity zakřivení průměrně o 17° , což při

výchozích průměrných hodnotách 48,8° (studie IMPRESS I), resp. 51,3° (IMPRESS II) značí, že po ukončení léčby není dosaženo deformity zakřivení < 30°, která je v literatuře uváděna jako hraniční, viz např. Kuhlmann et al., 2017 1: „30° is the least severe curvature that has been proposed as a cutoff value for causality of sexual disability.“ (10).

Žadatel ve svém podání ze dne 8. 12. 2017 k tomu uvedl následující:

Americké ani evropské guidelines se o limitní deformitě 30°, která by byla považována za hranici klinické účinnosti XIAPEXU nezmiňují. Cílem léčby PN je dle amerických guidelines maximální kontrola symptomů, sexuálních funkcí a kvality života pacienta a jeho sexuálního partnera při minimálních nežádoucích účincích a obtížích pacienta a jeho partnera.

Žadatel upozorňuje na to, že přípravek XIAPEX prokázal svoji klinicky významnou účinnost jak v registračních studiích, tak i ve studiích následujících, a odkazuje mj. na práce Yang et al. 2016 (17), Libshultz et al. 2015 (12) a Ziegelmann et al. 2017 (18). Žadatel uvádí, že určení klinicky významného účinku léčivého přípravku XIAPEX není možné posuzovat pouze ze změny deformity zakřivení penisu.

Odpověď ČUS ze dne 5. 2. 2018:

Za klinicky významný přínos je považováno a hodnoceno vymizení bolesti, umožnění uspokojivého pohlavního styku a minimalizace psychických obtíží navozených onemocněním pro sexuální pár.

Ústav k tomu uvádí následující:

K žadatelem odkazované práci Yang et al. 2016 (17) Ústav uvádí, že jejím cílem bylo sledování pacientů s PN ($n = 49$), kteří v období květen 2014 – říjen 2015 absolvovali léčbu přípravkem XIAPEX (medián dávek 6 injekcí v průběhu 3 léčebných cyklů): 3 pacienti absolvovali 1 cyklus léčby (tj. 2 injekce), 22 pacientů absolvovalo 2 cykly léčby (tj. 4 injekce), 10 pacientů absolvovalo 3 cykly (tj. 6 injekcí) a 13 pacientů absolvovalo 4 cykly (tj. 8 injekcí, maximální dávka dle SPC); největší počet pacientů (22/47, 47 %) tedy absolvovalo 2 cykly léčby. Průměrná deformita zakřivení v počátečním stavu byla 49,3°, léčbou bylo dosaženo zlepšení o 15,4° (tj. 32,4 %, $p < 0,01$). Subjektivní příznaky byly hodnoceny pomocí Peyronie's Disease Questionnaire dotazníku a statisticky významné zlepšení oproti počátečnímu stavu bylo zaznamenáno ve všech doménách kromě bolesti, viz graf níže. U 5 pacientů byly zjištěny nežádoucí účinky: ve 4 případech hematom penisu a v 1 případě fraktura, vyžadující chirurgickou revizi (17).

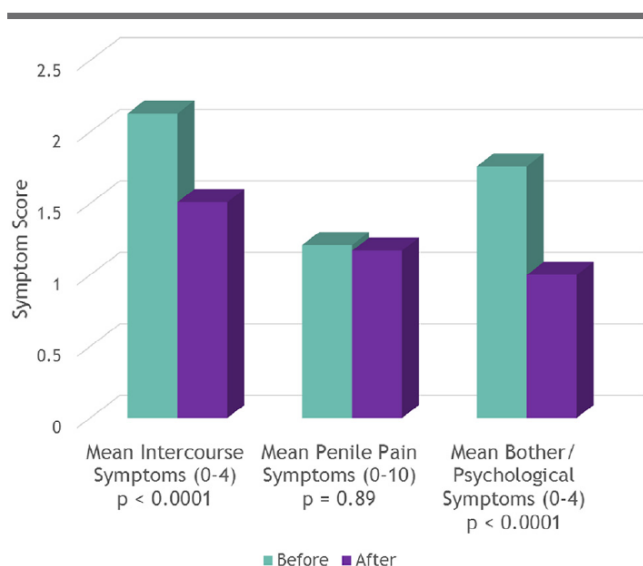
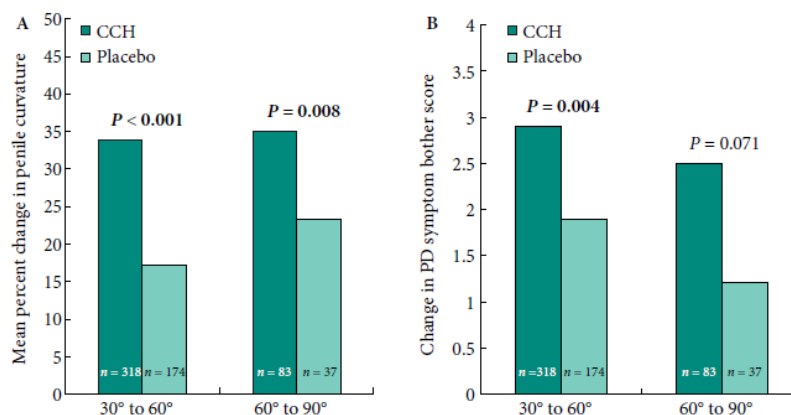


Figure 2. Graphical representation of mean subjective score changes across 3 domains in the Peyronie's Disease Questionnaire before and after collagenase *Clostridium histolyticum* injection. (Color version available online.)

K žadatelem odkazované práci Lipshultz et al. 2015 (12) Ústav uvádí, že se jedná o analýzu výsledků registračních studií IMPRESS I, II pro různé podskupiny pacientů s PN. Vzhledem k aktuálnímu návrhu žadatele na stanovení úhrady pro pacienty s výchozí deformitou $\geq 30^\circ$ až $\leq 60^\circ$ (již nikoliv 90°) Ústav považuje za relevantní hodnocení v podskupině a) s výchozí deformitou zakřivení 30° - 60° vs. v podskupině b) s výchozí deformitou zakřivení 61° - 90° . V obou skupinách bylo zjištěno statisticky významné zlepšení deformity zakřivení ve srovnání s placebem ($p < 0,001$, $p = 0,008$), zatímco zlepšení v doméně Bother (obtíže) dotazníku Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ) bylo oproti placebo statisticky významné pouze ve skupině s výchozí deformitou zakřivení 30° - 60° ($p = 0,004$). Ve skupině s výchozí deformitou zakřivení 61° - 90° nebyl rozdíl v PDQ skóre v doméně obtíže oproti placebo statisticky významný ($p = 0,071$), viz také grafy níže (12). PDQ skóre domény obtíže je kompozitní pro následující položky hlášené pacientem: obavy z bolesti při erekci, vzhled erekce a dopad Peyronieho choroby na pohlavní styk a na frekvenci pohlavního styku.

Fig. 1 Change in (A) penile curvature and (B) Peyronie's disease symptom bother from baseline to week 52 (last observation carried forward) by baseline penile curvature. Bold text indicates statistical significance. CCH, collagenase *Clostridium histolyticum*.



K žadatelem odkazované práci Ziegelmann et al. 2017 (18) Ústav uvádí, že jejím cílem bylo sledování pacientů s PN (n = 52), kteří v období duben 2014 – září 2016 absolvovali léčbu přípravkem XIAPEX (1-4 léčebných cyklů, tj. max. 8 injekcí) a hodnotili přínos této léčby. Zlepšení deformity zakřivení o $\geq 10^\circ$, resp. o $\geq 10\%$ oproti stavu před léčbou je v této práci na základě posouzení samotnými pacienty hodnoceno jako významné; autoři podotýkají, že významnost přínosu je u PN velmi subjektivní a různými pacienty je vnímána různě (18).

Ústav shrnuje, že s ohledem na nově shromážděné podklady vč. stanoviska ČUS je zřejmé, že pro hodnocení úspěšnosti léčby Peyronieho nemoci není primárním kritériem deformita zakřivení. Rozhodující pro posouzení přínosu léčebné intervence je její vliv na ostatní symptomy PN, jako je bolest, obtíže při pohlavním styku, úzkost, deprese atd. Bylo prokázáno, že pomocí přípravku XIAPEX (u žadatelem navržené populace pacientů s deformitou zakřivení 30° - 60°) je v těchto parametrech dosaženo zlepšení, hodnoceného ve studiích jako statisticky i klinicky významné.

2. Pokud je přípravek XIAPEX k léčbě Peyronieho choroby již nyní v ČR používán, jaké jsou zkušenosti s jeho použitím v běžné klinické praxi?

Ústav v rámci tohoto dotazu žádal též o informace, v jakých dávkách, resp. kolik léčebných cyklů běžně pacient podstoupí při terapii přípravkem XIAPEX v klinické praxi v ČR. Některé klinické publikace (17) uvádějí zkušenosti s aplikací nižšího počtu cyklů, než je uvedeno v platném SPC.

Žadatel ve svém podání ze dne 8. 12. 2017 k tomu uvedl následující:

K zajištění co nejbezpečnějšího používání přípravku XIAPEX byl vypracován plán řízení rizik. Na základě tohoto plánu byly do SPC a příbalové informace přípravku XIAPEX zahrnuty informace o bezpečnosti včetně příslušných opatření, která by měli dodržovat zdravotničtí pracovníci i pacienti. Zároveň je zajištěno, aby všichni lékaři, u nichž se očekává, že budou léčivý přípravek XIAPEX používat, byli k používání tohoto přípravku náležitě vyškoleni, měli zkušenosti s diagnostikou a léčbou Peyronieho choroby a byli edukováni o správném používání a možných nežádoucích účinků spojených s léčivým přípravkem XIAPEX.

Odpověď ČUS ze dne 5. 2. 2018:

V současné době mohou být pacienti léčeni přípravkem XIAPEX i v České republice. Léčivý přípravek XIAPEX si hradí sami. Pokud je LP XIAPEX aplikován v souladu s doporučeními výrobce a distributora, nebyl zaznamenán žádný významný nežádoucí účinek, který by nebyl v SPC popsán, léčba pacientů dosud nezaznamenala potřebu chirurgické revize. Účinnost a bezpečnost odpovídá údajům z klinických studií a dostupných literárních sdělení o léčbě v evropských centrech. V současné době se pohybuje počet aplikovaných dávek mezi 1-8,

s mediánem 3-4 dávek, většina pacientů si zaplatí 2 dávky, které mohou vést k určité klinické úpravě stavu.

K tomu Ústav uvádí, že vzal na vědomí skutečnost, že pacienti s PN jsou již nyní v České republice léčeni přípravkem XIAPEX a výsledky léčby odpovídají datům z klinických studií. Navrhované podmínky úhrady – konkrétně symbol „S“ (který stanovuje, že léčivý přípravek může být předepisován pouze v centrech se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivých přípravků, neboť tyto léčivé přípravky je s ohledem na účinnost a bezpečnost léčby a na veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 10 zákona o veřejném zdravotním pojištění) zaručuje požadovanou kvalitu preskripce a podání v souladu s doporučeními.

3. Pokud není první léčebnou kúrou přípravku XIAPEX dosaženo deformity zakřivení < 30°, jaký je další postup léčby? Bude podána další kúra přípravku XIAPEX nebo bude pacient léčen jiným způsobem (např. chirurgicky)?

Ústav v 1. HZ upozornil, že není vyloučeno, že pacient po ukončení jedné léčebné kúry přípravky XIAPEX bude nadále trpět deformitou zakřivení více než 30°, tzn. bude splňovat kritéria pro (opětovné) zahájení léčby dle platného SPC.

Odpověď ČUS ze dne 5. 2. 2018:

Dalším postupem léčby by měla být další léčebná kúra přípravku XIAPEX, minimum pacientů bude léčeno chirurgicky – vzhledem k následkům operačního řešení.

K tomu Ústav uvádí, že bere na vědomí, že dle ČUS je možná opakovaná aplikace přípravku XIAPEX; ani platné SPC (1) ji nevylučuje. Ústav nicméně musí kromě odborné stránky posuzovat při stanovení výše a podmínek úhrady rovněž farmakoekonomické hledisko: v případě přípravku XIAPEX žadatel aktuálně navrhuje do indikačního omezení zahrnout podmínku úhrady max. 4 injekcí, což odpovídá aktualizovaným farmakoekonomickým analýzám předloženým 28. 2. 2019.

4. Jaké postavení (včetně bezpečnostních rizik) má chirurgická léčba Peyronieho choroby v klinické praxi a jaké jsou přibližně její náklady včetně souvisejících úkonů?

Ústav v 1. HZ označil operační léčbu za možný komparátor k přípravku XIAPEX na základě údajů z literatury (6), (15). Vzhledem k nedostupnosti českých doporučených postupů pro léčbu PN Ústav požádal odbornou společnost o vyjádření ke vhodným komparátorům v přípravku XIAPEX v indikaci PN.

Žadatel ve svém podání ze dne 8. 12. 2017 k tomu uvedl následující:

Žadatel poukazuje na to, že údaje o chirurgické léčbě coby standardu terapie PN jsou staršího data. Žadatel odkazuje na recentní publikace, např. Ziegelmann et al. 2016 („...our data provide support for the use of CCH as a primary treatment modality for the appropriately selected patient with PD before offering surgical intervention.“) (19) nebo Horák 2017 („Chirurgické řešení přichází na řadu v případě neúspěchu konzervativní terapie...“) (4), ze kterých vyplývá, že přípravek XIAPEX nemá v klinické praxi stejné postavení jako chirurgická léčba, neboť jde o různé linie terapie PN.

Odpověď ČUS ze dne 5. 2. 2018:

V České republice není žádná léčba PN na podkladě doporučených postupů a každá léčba je *off label*. Obvykle vychází z doporučených postupů Evropské urologické společnosti http://uroweb.org/wp-content/uploads/16-Male-Sexual-Dysfunction_2017_web.pdf.

Farmakologicky jsou využívány p.o. přípravky kolchicin nebo tamoxifen, injekčně do plaku verapamil, eventuálně s výhradami hydrokortizon. Vzhledem k omezené účinnosti výše uvedených farmakologických intervencí velká část nemocných rezignuje na léčbu i za cenu perzistujících obtíží a progresu onemocnění. Při neúspěchu léčby je možné zvolit fyzikální či chirurgické postupy.

Vedle konzervativní léčby je možné ve stabilní fázi PN doporučit chirurgické řešení. Operační léčba je rezervována pro nemocné, kteří neodpovídají na konzervativní léčbu. Chirurgické řešení je považováno za léčbu zmírňující strádání nemocného v důsledku PN a v české klinické praxi se k chirurgickému řešení přistupuje sporadicky. Obecně je chirurgická léčba indikována ve stabilní fázi onemocnění, které trvá minimálně 12 měsíců a stupeň deformity penisu se minimálně 3 měsíce nemění. Při volbě operační techniky se posuzuje délka penisu, stupeň jeho zakřivení, přítomnost poruch erekce a podle vyšetření se volí typ chirurgického zákroku. Před chirurgickým řešením problému je nezbytné sladit očekávání pacienta s možnými výsledky po operativním řešení. Operační léčba je spojena s potencionálními riziky, jako jsou zkrácení penisu, erektilní dysfunkce, vznik pooperační infekce, zhoršení citlivosti penisu, dlouhodobá rekonvalescence. V reálné české klinické praxi se chirurgický zákrok volí ve sporadických případech jako poslední léčebný postup zmírňující strádání nemocného, kdy byly vyčerpány všechny předchozí možnosti léčby, a kdy nemocný neodpovídá na konzervativní léčbu. Operativní zákrok ovlivní příznaky nemoci a zvýší jejich snesitelnost pro nemocného, avšak jeho přínos musí převážet nad jeho riziky.

K tomu Ústav uvádí, že přípravky s obsahem kolchicinu, tamoxifenu, verapamilu ani hydrokortizonu nepovažuje za vhodné komparátory k přípravku XIAPEX v indikaci PN, neboť mají nižší stupeň doporučení v guidelines a klinická evidence je velmi slabá; jiné přípravky než XIAPEX nejsou v indikaci PN registrovány. Ústav dále uvádí, že s ohledem na shromážděné podklady vč. stanoviska ČUS v této hodnotící zprávě nepovažuje ani chirurgickou intervenci za vhodný komparátor k přípravku XIAPEX, neboť chirurgické řešení je u PN postupem poslední volby a používá se v běžné klinické praxi v ČR jen sporadicky. Vzhledem k tomu lze akceptovat použití postupu „wait and watch“ jako komparátora.

5. Jak probíhá diagnostika Peyronieho choroby v klinické praxi ČR? Jak a po jakou dobu jsou sledováni pacienti, u nichž proběhla adekvátní léčba stabilní fáze choroby a jak a po jakou dobu jsou sledováni pacienti, u nichž neproběhla žádná léčba?

Odpověď ČUS ze dne 5. 2. 2018:

Diagnostika onemocnění vychází z anamnézy, fyzikálního vyšetření, ultrazvuku ev. doplnění ultrazvukového vyšetření o dopplerovské vyšetření penisu ve fázi erekce.

a) Akutní fáze Peyronieho nemoci

Akutní zánětlivá fáze trvá do 12 až 18 měsíců.

Během tohoto období dochází k rychlé progresi nemoci s růstem hmatných uzlíků nebo plaků na penisu a typicky začíná docházet k ohýbání, k zakřivení a deformacím penisu. Tato úvodní zánětlivá fáze může být spojena s bolestí penisu (20 - 70 %, resp. 35 - 45 % pacientů).

b) Chronická fáze Peyronieho nemoci

Chronická zánětlivá fáze následuje po akutní fázi. Během tohoto chronického období postupně dochází ke stabilizaci nemoci. Deformace penisu a plaky mají tendenci zastavit svůj růst a progresi, ložiska jsou jasně hmatná a může docházet k jejich kalcifikaci. Deformovaný penis je obvykle zkrácený a bolest může vymizet (u 90 % nemocných).

PN je, podle své závažnosti, klasifikována do tří stupňů pomocí tzv. Kelamiho systému (Kawaciuk 2009), a to:

1. stupeň: angulace (ohyb) do 30° nebo hmatný plak o průměru do 2 cm

2. stupeň: angulace 30 – 60° nebo hmatný plak o průměru 2 – 4 cm

3. stupeň: angulace nad 60° nebo hmatný plak o průměru nad 4 cm

V průběhu nemoci dojde u 3 - 13 %, resp. 12 % mužů ke spontánnímu zlepšení stavu, 47 – 67 %, resp. 40 % pacientů je stabilizováno a u 30 – 50 %, resp. 48 % pacientů se jejich stav zhoršuje.

Sledování pacientů je individuální, ve fázi léčby vždy po jednotlivých léčebných cyklech, ev. při každé aplikaci injekce do plaku, po ukončení léčby či pokud není žádný typ léčby vhodný, obvykle á 6 - 12 měsíců ke zhodnocení stavu onemocnění.

K tomu Ústav uvádí, že údaje poskytnuté ČUS zohlednil v rámci hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet, viz příslušná část tohoto dokumentu níže.

6. Považujete podmínky úhrady přípravku XIAPEX navržené žadatelem za v souladu s klinickou praxí a s principy medicíny založené na důkaze („EBM“)?

Odpověď ČUS ze dne 5. 2. 2018:

V souladu s klinickou praxí a principy EBM je možné souhlasit s podmínkami přípravku XIAPEX tak, jak je t. č. žadatelem navrženo (tj. úhrada pro dospělé pacienty s PN s hmatným plakem a deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 60^\circ$).

Pozn. Ústavu: Aktuální návrh podmínek úhrady se od návrhu podmínek úhrady platnému k 5. 2. 2018 (ke kterému se vztahuje uvedená odpověď ČUS) liší limitací úhrady na max. 4 injekce. K omezení úhrady na max. 4 injekce se ČUS vyjádřila v rámci podání ze dne 7. 2. 2019 a uvedla, že toto omezení je pro ČUS akceptovatelné. V současné době je medián aplikovaných dávek LP XIAPEX dle ČUS v rámci jedné intervence u mužů s M. Peyronie v počtu 4.

7. Kolik pacientů s Peyronieho chorobou je v současné době v České republice léčeno za rok? Jaký je Váš odhad počtu pacientů, kteří budou po stanovení úhrady v indikaci Peyronieho choroba ročně léčeni přípravkem XIAPEX?

Pro PN je v České republice léčeno mnoho mužů. Jejich konkrétní počet však není možné jednoznačně stanovit. Expertní skupina – zástupci andrologické sekce ČUS – se aktivně podíleli na konzultaci pro subjekt podávající žádost o stanovení výše a podmínek úhrady přípravku XIAPEX pro indikaci PN a bylo stanoveno, že:

PN je chronické zánětlivé onemocnění s prevalencí mezi 3,2 % až 13 %, resp. 0,4 % až 9 %. V průběhu nemoci dochází u 3 – 13 %, resp. 12 % mužů ke spontánnímu zlepšení stavu, 47 – 67 %, resp. 40 % pacientů je stabilizováno a 30 – 50 %, resp. 48 % pacientů se jejich stav zhoršuje (Nelson 2008, Paulis 2016, Guidelines EAU). Panel expertů odhaduje, že z celkového počtu nemocných v populaci se k léčbě dostaví pouze zlomek. To je dáno kromě jiného i obavami pacientů ze stigmatizace. Všichni tito nemocní jsou léčeni v ordinacích specialistů – urologů. Z těchto nemocných, jak odhadli na základě své klinické praxe odborníci z expertní skupiny, odpovídá 75 % pacientů cílové populaci dané zněním podmínek úhrady. Tedy cca 150 – 200 nemocných ročně. Jen část z nemocných využije maximální počet dávek stanovených při registračních či jiných klinických studiích.

K tomu Ústav uvádí, že údaje poskytnuté ČUS zohlednil v rámci hodnocení dopadu na rozpočet, viz příslušná část tohoto dokumentu níže.

Dne 15. 3. 2018 Ústav vyzval žadatele k součinnosti při opatřování podkladů pro vydání rozhodnutí spočívající v doplnění analýzy nákladové efektivity a analýzy dopadu na rozpočet.

Dne 27. 3. 2018 Ústav obdržel pod č. j. sukl172963/2018 podání účastníka Swedish, ve kterém požádal o přerušení předmětného správního řízení do doby předložení podkladů vyžadovaných Ústavem ve výzvě k součinnosti, nejdéle však do dne 4. 5. 2018.

Dne 29. 3. 2018 Ústav vydal usnesení č. j. sukl176733/2018, kterým výše uvedené žádosti účastníka Swedish vyhověl a předmětné správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne 26. 4. 2018 Ústav obdržel pod č. j. sukl200987/2018 podání žadatele, ve kterém požádal o další přerušení předmětného správního řízení do doby předložení podkladů pro vydání rozhodnutí, nejdéle však do dne 7. 6. 2018.

Dne 9. 5. 2018 Ústav vydal pod č. j. sukl208099/2018 usnesení, kterým předmětné správní řízení na základě výše uvedené žádosti přerušil. Současně Ústav vyrozuměl účastníky správního řízení, že ode dne 5. 5. 2018 pokračuje ve správním řízení sp. zn. SUKLS166300/2017.

Dne 7. 6. 2018 obdržel Ústav pod č. j. 230970/2018 v pořadí druhou žádost účastníka Swedish o změnu obsahu podání týkající se podmínek úhrady léčivého přípravku Xiapex, a to na následující znění:

„**S**

P: *Léčba Dupuytrenovy kontraktury (DK) pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou DK a kontrakturou alespoň jednoho MP kloubu v rozmezí $\geq 20^\circ$ až $\leq 100^\circ$ nebo jednoho PIP kloubu v rozmezí $\geq 20^\circ$ až $\leq 80^\circ$ a pozitivním „table top test“ definovaným jako neschopnost položit zároveň napnutý postižený prst (prsty) a dlaň na plochu stolu. Je hrazena pouze jedna injekce v rámci jedné terapeutické intervence a to pouze u pacientů, u kterých je možné залечит všechny kontraktury na jedné ruce jednou aplikací Xiapexu. Další re aplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu tohoto zákroku není hrazena. Léčba Peyronieho nemoci (PN) pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou PN a hmatným plakem a deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 60^\circ$. Pokud je v rámci jedné léčebné intervence deformita zakřivení menší než 15 stupňů po prvním, druhém nebo třetím léčebném cyklu nebo pokud lékař stanoví, že další léčba není klinicky indikována, pak nejsou následné léčebné cykly prováděny a následná aplikace Xiapex není hrazena. **Je hrazeno maximálně šest injekcí v rámci jedné terapeutické intervence.** Přípravek Xiapex musí být podáván lékařem, který je příslušně proškolený ve správném podávání léčivého přípravku a má zkušenosti s diagnostikou a léčbou urologických onemocnění u mužů.“*

K tomu Ústav uvádí, že podání účastníka Swedish posoudil a jeho žádosti vyhověl, jak je uvedeno níže.

Dne 8. 6. 2018 Ústav obdržel pod č. j. sukl230966/2018 podání účastníka Swedish jako reakci na výzvu k součinnosti ze dne 15. 3. 2018. Žadatel rovněž předložil funkční farmakoekonomický model v režimu obchodního tajemství (založeno do spisu pod č. j. sukl231594/2018).

K tomu Ústav uvádí, že vzal podání účastníka Swedish na vědomí.

Dne 8. 6. 2018 vydal Ústav pod č. j. sukl230820/2018 vyrozumění o pokračování ve správním řízení ode dne 8. 6. 2018.

Dne 12. 6. 2018 Ústav vydal usnesení č. j. sukl233054/2018, kterým povolil změnu obsahu podání dle žádosti účastníka ze dne 7. 6. 2018.

Dne 13. 6. 2018 Ústav založil do spisu pod č. j. sukl233889/2018 cenové reference pro stanovení základní úhrady, vyhledané ke dni 11. 6. 2018. Pro úplnost Ústav uvádí, že uvedené cenové reference již nejsou aktuální.

Dne 28. 6. 2018 obdržel Ústav pod č. j. sukl263871/2018 podání žadatele, který se vyjádřil k cenovým referencím.

K tomu Ústav uvádí, že navržené důkazy posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.

Nizozemsko

K tomu Ústav uvádí, že posoudil dodanou fakturu ze dne 14. 6. 2018, a konstatuje, že jako prodávající je na faktuře uvedena společnost „N. V. Pharma Logistic S. A. Z předložených podkladů není odvoditelná povaha prodávajícího, a tudíž ani úroveň prodejní ceny léčivého přípravku XIAPEX, která je ve výši 700,49 EUR. Dle informací z oficiálních stránek společnosti N. V. Pharma Logistic se lze domnívat, že se jedná spíše o cenu na úrovni distributora, nikoliv o cenu výrobce. Dále Ústav uvádí, že ani z print screenu databáze Z-Index není cena výrobce (úroveň ceny) zřejmá. Vzhledem k tomu, že účastník řízení nedoložil další podklady, ze kterých by byla zřejmá úroveň prokazované ceny, např. fakturu od výrobce z data zjištění cenových referencí Ústavem, nebyly předložené podklady zohledněny.

Rumunsko

K tomu Ústav uvádí, že z informací uvedených na webových stránkách Ministerul Sănătății <http://www.ms.ro/organizare/directia-politica-medicamentului-si-a-dispozitivelor-medicale/#tab-id-7> vyplývá, že účastníkem zmíněný zdroj informace o cenách je vydáván pouze pro účely roční úpravy cen léčivých přípravků. Jedná se pouze o informativní průběžný přepočten cen průměrnými směnnými kurzy vydávanými Národní bankou Rumunska, a to za první čtvrtletí roku 2018, nejedná se o schválené nařízení rumunského ministerstva zdravotnictví Ministerul Sănătății. V Rumunsku probíhá revize cen, přičemž nový národní katalog cen (Canamed) bude zveřejněn po dokončení zmíněné revize, což vyplývá také z předloženého scanu, který doložil účastník řízení. Vzhledem k výše uvedenému Ústav předložený důkaz nezohlednil.

Kypr

K tomu Ústav uvádí, že potvrzení společnosti Innopro Healthcare o neobchodování léčivého přípravku bez dalšího neprokazuje nepřítomnost léčivého přípravku XIAPEX na celém kyperském trhu, jelikož účastník řízení nedoložil další podklady prokazující, že se jedná o výhradního distributora zajišťujícího dodávky pro celý kyperský trh. Ústav uvádí, že k

prokázání skutečnosti, že se léčivý přípravek na kyperském trhu neobchoduje vůbec, by bylo třeba dále doložit např. smlouvu držitele rozhodnutí o registraci a zmíněného distributora o výhradní distribuci produktů na Kypru, popř. data z IMS databáze či potvrzení místní autority. Předložené potvrzení tak bez dalšího nevypovídá o nepřítomnosti léčivého přípravku na celém kyperském trhu, ale pouze o dodávkách, které zajišťuje společnost Innopro Healthcare. Dále Ústav uvádí, že potvrzení kyperského ministerstva zdravotnictví ze dne 5. 4. 2016 nepodporuje účastníkovu tvrzení o nepřítomnosti léčivého přípravku XIAPEX na kyperském trhu. Z potvrzení vyplývá, že na Kypru není regulována velkoobchodní marže, přičemž účastník nedoložil podklady prokazující výši marže nebo cenu výrobce. Na základě výše uvedeného Ústav nezohlednil vyjádření účastníka řízení.

Dne 15. 10. 2018 Ústav vložil do spisu druhou hodnotící zprávu („2. HZ“), č. j. sukl346726/2018, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl346727/2018 ze dne 15. 10. 2018. Současně byli účastníci řízení informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedené podání žadatele.

Dne 29. 10. 2018 byla Ústavu doručena pod č. j. sukl358225/2018, v pořadí již čtvrtá, žádost účastníka Swedish o přerušení předmětného správního řízení. Žadatel uvedl, že pracuje na jednáních se zdravotními pojišťovnami o uzavření dohod, nicméně je zřejmé, že ve lhůtě pro vyjádření k podkladům pro vydání rozhodnutí nebudou předpokládané dohody k dispozici, a proto žádá o přerušení předmětného správního řízení na dobu nezbytně nutnou pro uzavření těchto dohod, nejpozději však do 31. 1. 2019 včetně.

Dne 1. 11. 2018 Ústav vydal usnesení č. j. sukl361555/2018, kterým předmětné správní řízení přerušil na dobu nezbytně nutnou pro předložení podkladů pro vydání rozhodnutí, nejdéle však do dne 31. 12. 2018.

Dne 2. 1. 2019 Ústav obdržel pod č. j. sukl542/2019 podání účastníka Swedish, který požádal o další změnu obsahu podání spočívající ve změně původního návrhu indikačního omezení.

Dne 21. 1. 2019 Ústav obdržel pod č. j. sukl17414/2019 podání účastníka Swedish, který požádal o další změnu obsahu podání spočívající ve změně původního návrhu indikačního omezení ze dne 2. 1. 2019 na následující znění:

„P: Léčba Dupuytrenovy kontraktury (DK) pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou DK a kontrakturou alespoň jednoho MP kloubu v rozmezí $\geq 20^\circ$ až $\leq 100^\circ$ nebo jednoho PIP kloubu v rozmezí $\geq 20^\circ$ až $\leq 80^\circ$ a pozitivním „table top test“ definovaným jako neschopnost položit zároveň napnutý postižený prst (prsty) a dlaň na plochu stolu. Je hrazena pouze jedna injekce v rámci jedné terapeutické intervence a to

pouze u pacientů, u kterých je možné залечит všechny kontraktury na jedné ruce jednou aplikací Xiapexu. Další re aplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu tohoto zákroku není hrazena.

*Léčba Peyronieho nemoci (PN) pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou PN a hmatným plakem a deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 60^\circ$. **Pokud je v rámci jedné léčebné intervence deformita zakřivení menší než 15 stupňů, nebo pokud lékař stanoví, že další léčba není klinicky indikována, pak následná aplikace Xiapex není hrazena. Jsou hrazeny maximálně čtyři injekce v rámci jedné terapeutické intervence.** Přípravek Xiapex musí být podáván lékařem, který je příslušně proškolený ve správném podávání léčivého přípravku a má zkušenosti s diagnostikou a léčbou urologických onemocnění u mužů. **Další re aplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu v rámci jedné terapeutické intervence není hrazena.**“*

K tomu Ústav uvádí, že podání účastníka Swedish ze dne 21. 1. 2019 posoudí viz níže, přičemž k předchozímu podání ze dne 2. 1. 2019 již nadále nepřihlížel.

Dne 21. 1. 2019 Ústav vydal pod č. j. sukl17551/2019 usnesení, kterým na základě výše uvedené žádosti účastníka Swedish ze dne 21. 1. 2019 povolil změnu obsahu podání (podmínek úhrady ze zdravotního pojištění). Současně Ústav vyrozuměl účastníky řízení o pokračování předmětného řízení ode dne 1. 1. 2019.

Dne 21. 1. 2019 Ústav založil do spisu pod č. j. sukl17600/2019 cenové reference pro stanovení základní úhrady, vyhledané ke dni 7. 1. 2019.

Dne 22. 1. 2019 Ústav vložil do spisu pod č. j. sukl18231/2019 úřední záznam vztahující se k usnesení o povolení změny obsahu podání ze dne 21. 1. 2019, kdy z administrativně technického důvodu byla uvedená písemnost vyvěšena na úřední desku Ústavu s chybným obsahem. Správné znění usnesení o povolení změny obsahu podání bylo vydáno **22. 1. 2019** pod č. j. sukl18249/2019.

Dne 7. 2. 2019 Ústav obdržel pod č. j. sukl35159/2019 podání žadatele obsahující stanovisko ČUS vztahující se především k utilitám pro farmakoekonomické hodnocení a k omezení úhrady na max. 4 injekce LP XIAPEX k léčbě PN.

K tomu Ústav uvádí, že vzal stanovisko ČUS předložené žadatelem na vědomí a dále se k němu vyjadřuje v částech „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“ a „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

Dne 28. 2. 2019 Ústav obdržel pod sukl53880/2019 podání žadatele v režimu obchodního tajemství a pod č. j. sukl52610/2019 podání, v němž se vyjadřuje k následujícím bodům:

- Cenová reference na Kypru

Ústav uvádí, že důkazy navržené účastníkem řízení dne 28. 2. 2019 (č. j. sukl52610/2019) posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.

Kypr

K tomu Ústav uvádí, že trvá na svém vyjádření v hodnotící zprávě ze dne 15. 10. 2018. Účastník řízení neprokázal nepřítomnost léčivého přípravku na celém kyperském trhu, jelikož nepředložil takové důkazy, které by tuto skutečnost prokázaly. Ústav v hodnotící zprávě uvedl výčet relevantních důkazů, např. smlouvu držitele rozhodnutí o registraci a distributora Innopro Healthcare o výhradní distribuci produktů na Kypru, popř. data z IMS databáze či potvrzení místní autority, které od účastníka řízení požaduje, avšak účastník řízení takové důkazy nedodal.

Ústav uvádí, že dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném pojištění se základní úhrada stanoví ve výši nejnižší ceny výrobce připadající na denní terapeutickou dávku léčivého přípravku (...) zjištěné v kterékoliv zemi Evropské unie pro léčivý přípravek nebo potravinu pro zvláštní lékařské účely dostupné v České republice. Jak je z uvedeného ustanovení zřejmé, požadavek dostupnosti léčivého přípravku se týká pouze České republiky. Závěry rozsudku Nejvyššího správního soudu a Ministerstva zdravotnictví, na které odkazuje účastník řízení, nelze na správní řízení o stanovení úhrady aplikovat, jelikož se vážou k ustanovení § 39a odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, tedy ke stanovení maximální ceny.

Dále účastník řízení předložil aktualizované vyjádření ministerstva zdravotnictví na Kypru ze dne 14. 10. 2016, ke kterému se již Ústav vyjádřil v hodnotící zprávě ze dne 15. 10. 2018. Z potvrzení kyperského ministerstva zdravotnictví vyplývá, že cenový systém na Kypru nereguluje ceny výrobce ani velkoobchodní marže, pouze maximální velkoobchodní a maloobchodní cenu a marži lékární. Předložené potvrzení však neobsahuje konkrétní výši marže distributora či výši ceny výrobce, tvrzení tak má pouze obecný charakter, informace uvedené v prohlášení autority jsou Ústavu známy a nerozpoukají nesprávnost zjištění Ústavu dle ustanovení § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Pro rozporování výše obchodních přírůžků a přepočtů Ústavem obecně aplikovaných v jednotlivých zemích referenčního koše musí účastník předložit Ústavu průkazný důkaz, kterým je např. faktura k datu zjištění cenových referenčních Ústavem.

Dále Ústav uvádí, že na základě požadavků vyplývajících z nedávných rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví České republiky doplnil Ústav Metodiku o webové odkazy k jednotlivým zdrojům přepočtů, přičemž některé zdroje dále zpřesnil o čísla stran. Dále do správního řízení založil dokument OBIG a sdělení dánské agentury pro léčiva z roku 2011, tímto doplněním Ústav dostatečně doložil výše použitých přepočtů a nelze tvrdit, že údaje shromážděné Ústavem nejsou přezkoumatelné. Ústavem aplikovaný postup pak nepochybně odpovídá požadavku kladenému na správní orgán prostřednictvím povinnosti postupu dle zásady materiální pravdy, pokud jsou všechny přepočty přezkoumatelné na základě podkladů ve spisové dokumentaci. Takový stav pak odpovídá zásadě materiální pravdy, neboť Ústav zjistil stav

věci, o kterém nejsou důvodné pochybnosti. Nadto účastník správního řízení důkazem opaku dle ustanovení § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění správnost Ústavem shromážděných údajů nevyvrátil.

Pro úplnost Ústav uvádí, že při stanovení maximální ceny a úhrady musí dle zákona o veřejném zdravotním pojištění vycházet z cen výrobce, tuto podmínku Ústav naplňuje přepočtením nalezených cen na ceny referenční dle Metodiky, kde deklaruje způsob a zdroj přepočtu. Při zjišťování cenových referencí Ústav vychází z oficiálních cen uvedených v referenčních databázích, které mohou, stejně jako je tomu v České republice, představovat maximální hodnotu dané cenové úrovně. Je tedy pravděpodobné, že reálná cena výrobce se od nalezené (přepočtené) ceny může lišit, což potvrzuje i praxe ve správních řízeních, kdy účastníci řízení běžně prokazují reálnou výši ceny, např. fakturou ke dni vyhledání cenových referencí. Ústav v případech, kdy nejsou ceny výrobce nebo přírážky a marže regulovány státem, vychází při přepočtu nalezených cen z nejlepších možných odhadů nebo průměrů přírážek v jednotlivých zemích Evropské unie, a to dle informací ze zdrojů, které jsou uvedeny v Seznamu referenčních zdrojů. Tento postup není nijak v rozporu se zákonem, jelikož žádné ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění takový postup nevyklučuje, žádné ustanovení explicitně neuvádí použití reálné ceny výrobce, popř. reálných přírážek a marží. Totiž i ve státech, kde jsou regulované marže a přírážky a kdy je v databázi uvedena přímo cena výrobce, nemusí být cena léčivých přípravků jednotná pro celý trh, stejně jako je tomu v České republice. Pokud by zákonodárce zamýšlel použití striktně reálné ceny výrobce, jistě by takový požadavek do příslušných ustanovení uvedl a vymezil způsob, jak takovou cenu zjistit. Vzhledem k tomu, že takový požadavek v zákoně o veřejném zdravotním pojištění uveden není, zjišťuje Ústav cenu výrobce dle přezkoumatelného postupu, který je zřejmý jednak ze Seznamu referenčních zdrojů, jednak z Metodiky, kterou na základě požadavku Ministerstva zdravotnictví České republiky patřičně doplnil, jak je uvedeno výše.

Jak vyplývá z výše uvedeného, Ústav je obeznámen s cenotvorbou v jednotlivých státech Evropské unie, přičemž ne vždy jsou přírážky a marže regulované, a nelze tak vycházet ze zákonem daných hodnot. Z tohoto důvodu Ústav využívá průměry a odhady přírážek a marží, přičemž účastník řízení může reálné ceny doložit důkazy. Samotná maximální cena v České republice představuje nejvyšší možnou hodnotu cenu výrobce, z praxe však vyplývá, že tato cena není vždy uplatněna v plné výši, proto i v případě, že by výše marží a přírážek byly ve všech státech Evropské unie regulované, neznamenovalo by to nutně, že budou uplatněny vždy v plné výši. Účastník řízení postup přepočtu zpochybňuje, avšak v průběhu správního řízení nedoložil žádné důkazy, které by jeho podezření o rozdílné výši přepočtené ceny jednoznačně potvrdily. Není tak zřejmé, na základě čeho odvolatel cenové reference rozporuje. K prokázání nesprávnosti postupu Ústavu je nutné navrhnout důkaz, který je dostatečně konkrétní pro situaci ve správním řízení, případně důkaz obecného charakteru, ze kterého lze s jistotou závěry takového důkazu aplikovat i na konkrétní případ. Potvrzení kyperského ministerstva zdravotnictví není dostatečné pro zpochybnění postupu Ústavu. Účastník řízení tak pouze rozporuje postup Ústavu jako nesprávný, avšak v průběhu správního řízení nepředložil ani nenavrhl žádné důkazy na podporu své domněnky. Ustanovení 39g odst. 8 zákona o veřejném

zdravotním pojištění zakotvuje z hlediska právní teorie tzv. vyvratitelnou domněnku, kterou lze vyvrátit právě důkazem opaku, tedy prokázáním platnosti jiné skutečnosti. Přistoupit na argumentaci účastníka řízení a přijmout jako relevantní důkaz pouhý protidůkaz, tak nelze, neboť takový postup Ústavu by byl contra legem.

Vzhledem k tomu, že účastník řízení nepředložil potřebné důkazy, nezohlednil Ústav vyjádření účastníka řízení a postupoval při přepočtu nalezené ceny dle Metodiky, která srozumitelně a přezkoumatelně uvádí zdroj i způsob přepočtu.

- Omezení úhrady na max. 4 injekce LP XIAPEX v léčbě PN

Z důvodů nutnosti zajistit v dohledném časovém horizontu úhradu jediné možné farmakoterapie registrované pro indikaci PN s prokázanou účinností a bezpečností, kterou je aplikace LP XIAPEX, žadatel s odkazem na stanovisko odborné společnosti přistoupil k omezení úhrady na maximálně čtyři injekce léčivého přípravku XIAPEX v indikaci PN.

K tomu Ústav uvádí, že k omezení úhrady LP XIAPEX v indikaci PN na max. 4 injekce se Ústav vyjadřuje v části „Podmínky úhrady“.

- Jednání se zdravotními pojišťovnami

Jednání dle žadatele proběhla dne 3. ledna 2019 (SZP) a dne 15. ledna 2019 (VZP) a zástupci zdravotních pojišťoven na nich uvedli, že:

- uvítají znění podmínek úhrady, které eliminuje nejistotu plátce v parametru rekurence, vzhledem k doposud nepublikovaným datům o rekurenci PN po aplikaci LP XIAPEX
- vyčkají na posouzení nákladové efektivity LP XIAPEX v indikaci PN ze strany Ústavu
- v případě stanovení úhrady LP XIAPEX v indikaci PN jsou připraveni akceptovat počet léčených pacientů s PN pro aplikaci XIAPEX v odhadované výši 200 nemocných ročně

K tomu Ústav uvádí, že vzal informaci žadatele o jednáních s plátcí na vědomí. K podmínkám úhrady se Ústav vyjadřuje v příslušné části tohoto dokumentu.

- Žadatel předložil aktualizované hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet.

K předloženým aktualizovaným analýzám se Ústav vyjadřuje v příslušné části tohoto dokumentu.

Indikace, pro které je navrhována základní úhrada

- Návrh žadatele

Xiapex je indikován k:

- léčbě Dupuytrenovy kontraktury u dospělých pacientů s hmatným vazivovým pruhem kontraktury.
- léčbě Peyronieho choroby u dospělých mužů s hmatným plakem a deformitou zakřivení minimálně 30 stupňů na začátku léčby.

- Stanovisko Ústavu

Text SPC v části 4.1 Terapeutické indikace (1) zcela odpovídá navrženým indikacím léčivého přípravku XIAPEX.

Posouzení terapeutické zaměnitelnosti

Léčivý přípravek XIAPEX je prášek a rozpouštědlo pro přípravu injekčního roztoku. Obsahuje léčivou látku kolagenázu bakterie *Clostridium histolyticum* (ATC kód M09AB02). Léčivá látka kolagenáza *Clostridium histolyticum* není uvedena ve vyhlášce č. 384/2007 Sb. a není terapeuticky zaměnitelná se žádnou referenční skupinou uvedenou v této vyhlášce.

Léčivý přípravek XIAPEX je aktuálně hrazen v indikaci Dupuytrenova kontraktura. Výše a podmínky úhrady byly stanoveny v individuálním správním řízení sp. zn. SUKLS20077/2012, kde rozhodnutí nabylo právní moci 8. 9. 2016 (2). **Předmětem probíhajícího řízení sp. zn. SUKLS166300/2017 je rozšíření podmínek úhrady o novou (dosud nehrazenou) indikaci Peyronieho nemoc („PN“).**

Vzhledem k tomu, že žadatel nepožaduje žádnou změnu stávajících podmínek úhrady týkajících se použití LP XIAPEX v indikaci Dupuytrenova kontraktura, se Ústav touto indikací dále nezabývá a odkazuje na hodnocení provedené v předchozím individuálním správním řízení sp. zn. SUKLS20077/2012 (2).

Charakteristika onemocnění

Peyronieho nemoc (PN) je onemocnění, kdy se u mužů vytvářejí plaky fibrózní, jizevnaté tkáně v penisu (3). Základem PN je vznik fibrózních plaků s excesivní tvorbou kolagenu spolu s narušením struktury, fragmentací a úbytkem elastických vláken. V další fázi pak dochází k rozvoji dystrofických změn ve smyslu usazování depozit kalcia až osifikací. To vede ke ztrátě elasticity tuniky albuginei se vznikem deformit při erekci. V důsledku toho dochází i k narušení venookluzivního mechanismu s výskytem erektilní dysfunkce (4). Příčina PN není známá (5), předpokládá se, že se jedná o poruchu hojení poranění (6). Prevalence PN je udávána mezi 0,4 – 9 %. Typický věk pacienta s PN je 55-60 let (5).

K symptomům PN patří:

- **deformita penisu během erekce**: je způsobená Peyronieho plakem, který brání normálnímu natahování penisu; nejčastěji jde o deformitu křivatury (zakřivení) penisu, dále i o jiné typy deformity (zúžení, vroubkování nebo zkrácení penisu) (7)
- **obtíže při pohlavním styku**: deformita může pohlavní styk komplikovat či úplně znemožňovat (4)
- **erektální dysfunkce**: neschopnost udržet erekci penisu v dostatečné tuhosti a po dostatečnou dobu nutnou pro kvalitní pohlavní styk; bývá přítomna až u 58 % pacientů s PN a může být spojena s úzkostí/depresí (4)
- **bolest**: projevuje se zejména během erekce, nebývá výrazná, ale nepříjemně interferuje s pohlavním stykem; spontánně ustupuje s ukončením akutní fáze onemocnění, což je ve většině případů do 6 měsíců od vzniku onemocnění (4).

Průběh PN lze rozdělit na *akutní zánětlivou fázi*, charakterizovanou vznikem Peyronieho plaků, bolestí a rozvojem deformit. *Chronická (stabilní) fáze* je spojena s ústupem bolestí a stabilizací deformit, ukládání depozit kalcia do plaků a větším výskytem erektální dysfunkce (4).

Použití LP XIAPEX u Peyronieho nemoci

Přípravek XIAPEX (kolagenáza *Clostridium histolyticum*) po aplikaci do plaku rozkládá kolagenová vlákna. Tím se plak oslabí a uvolní. Přípravek se podává až ve 4 léčebných cyklech, z nichž každý trvá přibližně 6 týdnů. V každém cyklu se podává dávka přípravku XIAPEX injekčně do plaku způsobujícího deformitu a za 1 až 3 dny po první injekci následuje druhá injekce. Za další 1 až 3 dny poté lékař provede modelování penisu za účelem mírného natažení a ohnutí plaku opačným směrem vůči abnormálnímu zakřivení. Pacienti by měli následně doma po zbytek cyklu denně pokračovat v procesu modelování dle instrukcí (3). Přípravek XIAPEX musí být podáván lékařem, který je příslušně proškolený ve správném podávání léčivého přípravku a má zkušenosti s diagnostikou a léčbou urologických onemocnění u mužů (1). Pro zajištění vhodné léčby pacientů s PN pomocí přípravku XIAPEX je k dispozici školící brožura – edukační materiál pro zdravotnické pracovníky a pacienty (7). Držitel rozhodnutí o registraci musí po dohodě s příslušnými národními kompetentními autoritami členských států před uvedením přípravku na trh zavést edukační program pro lékaře s cílem zajistit, že bude používán správný způsob podání injekce, aby byl minimalizován výskyt nežádoucích účinků souvisejících s podáním injekce, a který bude lékaře informovat o očekávaných a potenciálních rizicích, která se mohou v souvislosti s léčbou vyskytnout (1).

Posuzované klinické studie

Účinnost a bezpečnost kolagenázy *Clostridium histolyticum* u pacientů s PN byla hodnocena v registračních studiích IMPRESS I a II. Jedná se o randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 3 klinického hodnocení. Do studií IMPRESS I, II byli zařazeni pacienti starší 18 let s hmatným plakem a deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 90^\circ$ (75 %

pacientů mělo deformitu zakřivení v rozmezí 30-60°). Pacienti dostávali až 4 léčebné cykly přípravku XIAPEX nebo placebo (týdny 0, 6, 12, 18) a byli sledováni během kontrolní fáze bez léčby (týdny 24-52). Maximální možná dávka LP XIAPEX, tj. 4 léčebné cykly (8 injekcí) bylo podáno u 434/551 pacientů (78,8 %). V každém léčebném cyklu byly podány dvě injekce přípravku XIAPEX nebo dvě injekce placebo s odstupem 1 až 3 dnů. Modelace penisu byla provedena u pacientů ve studijním centru 1 až 3 dny po druhé injekci v cyklu. Léčebný cyklus byl opakován přibližně v šestitýdenních intervalech až třikrát s maximálním počtem 8 injekčních procedur (8 injekcí bylo aplikováno 434 z 551 pacientů léčených XIAPEXEM) a 4 modelačních procedur. Kromě toho byli pacienti informováni, aby prováděli modelaci penisu doma po dobu šesti týdnů po každém léčebném cyklu. Ve studiích IMPRESS I, II byly koprimární cílové ukazatele účinnosti:

- procentuální změna od výchozího stavu do týdne 52 v deformitě zakřivení penisu a
- změna od výchozího stavu do týdne 52 v doméně *Bother* (obtíže) dotazníku *Peyronie's Disease Questionnaire* (PDQ)

V dalším textu se Ústav podrobně věnuje jednotlivým cílovým ukazatelům ve studiích IMPRESS I, II a hodnotí klinický význam dosaženého přínosu léčby přípravkem XIAPEX.

• Deformita zakřivení penisu

Do studií IMPRESS I, II byli zařazeni pacienti starší 18 let s hmatným plakem a deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 90^\circ$ (většina pacientů v rozmezí 30-60°). Pacienti s PN s kalcifikovaným plakem, chordami při výskytu nebo chybění hypospadie, trombózou dorzální tepny a/nebo žíly penisu, infiltrací benigní nebo maligní nádorovou hmotou vedoucí k zakřivení penisu, infiltrací infekčním agens jako u lymphogranuloma venereum, ventrálním zakřivením z jakékoli příčiny a izolovanou deformací penisu typu „přesýpacích hodin“ byli ze studií vyřazeni (8).

Výsledky registračních studií v koprimárním cílovém ukazateli deformita zakřivení penisu (8):

	IMPRESS I		IMPRESS II	
	XIAPEX (n = 199)	placebo (n = 104)	XIAPEX (n = 202)	placebo (n = 107)
výchozí stav – průměr (°)	48,8 ± 13,9	49,0 ± 13,9	51,3 ± 14,8	49,6 ± 14,1
týden 52 – průměr (°)	31,0 ± 18,8	30,9 ± 17,7	35,1 ± 15,5	41,1 ± 14,6
% změna	-37,6 ± 30,3	-21,3 ± 29,9	-30,5 ± 27,7	-15,2 ± 28,7
	p = 0,0005		p = 0,0059	

Kombinovaná analýza obou studií ukázala statisticky významné průměrné zlepšení průměrné deformity po podání XIAPEXU o 34 %, což odpovídá 17 stupňům, ve srovnání s placebem (18,2 %, což odpovídá 9,3 stupňům), $p < 0,0001$ (8).

- **Dotazník Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ) – doména obtíže**

PDQ je validovaný dotazník pro subjektivní hodnocení psychosexuálních symptomů PN ve 3 doménách:

- psychologické a fyzické symptomy
- bolest
- obtíže – viz obrázek níže:

Rate the following questions as "0 – not at all bothered", "1 – a little bit bothered", "2 – moderately bothered", "3 – very bothered", or "4 – extremely bothered"

- Thinking about the last time you had an erection, how bothered were you by any pain or discomfort you may have felt in your erect penis?
- Thinking about the last time you looked at your erect penis, how bothered were you by the way your penis looked?
- Thinking about the last time you had or tried to have vaginal intercourse, how bothered were you by your Peyronie's disease?
- How bothered are you with having vaginal intercourse less often?

Figure S3 Domain 3 – symptom bother.

Výsledky registračních studií v koprímárním cílovém ukazateli PDQ – doména obtíže (8):

	IMPRESS I		IMPRESS II	
	XIAPEX (n = 199)	placebo (n = 104)	XIAPEX (n = 202)	placebo (n = 107)
výchozí stav – průměr	7,5 ± 3,5	7,4 ± 3,6	7,4 ± 3,6	8,2 ± 3,7
týden 52 – průměr	4,2 ± 3,7	5,4 ± 3,8	5,0 ± 3,9	6,5 ± 4,2
změna	-3,3 ± 3,8	-2,0 ± 3,5	-2,4 ± 3,6	-1,6 ± 3,5
	p = 0,0451		p = 0,0496	

Kombinovaná analýza obou studií ukázala statisticky významné průměrné zlepšení PDQ skóre v doméně obtíže po podání XIAPEXU o 2,8 bodů ve srovnání s placebem (o 1,8 bodu), $p = 0,0037$ (8). Skóre domény obtíže je kompozitní pro následující položky hlášené pacientem: obavy z bolesti při erekci, vzhled erekce a dopad Peyronieho choroby na pohlavní styk a na frekvenci pohlavního styku (1).

Analýzou výsledků registračních studií IMPRESS I, II v práci Libshultz et al. 2015 (12) bylo zjištěno, že v podskupině pacientů s výchozí deformitou zakřivení 30°-60° i v podskupině s výchozí deformitou zakřivení 61°-90° vedla léčba přípravkem XIAPEX ke statisticky významnému zlepšení deformity zakřivení ve srovnání s placebem ($p < 0,001$, $p = 0,008$), zatímco zlepšení v PDQ skóre v doméně obtíže bylo oproti placebo statisticky významné pouze ve skupině s výchozí deformitou zakřivení 30°-60° ($p = 0,004$); pouze pro tuto podskupinu žadatel aktuálně navrhuje stanovení úhrady.

V práci Hellstrom et al. 2015 (21) byla na základě dat z registračních studií IMPRESS I, II zkoumána užitečnost PDQ skóre pro popis klinické odpovědi na farmakologickou léčbu PN. Bylo zjištěno, že PDQ skóre významně koreluje s deformitou zakřivení, sexuální funkcí a odpovědí na léčbu – *treatment responder status*. U pacientů léčených přípravkem XIAPEX bylo zlepšení PDQ skóre v doméně obtíže signifikantně asociováno se zmírněním deformity zakřivení ($p \leq 0,0008$) a se zlepšením sexuální funkce hodnocené pomocí IIEF skóre (*International Index of Erectile Function*, dotazník pro hodnocení závažnosti erektilní dysfunkce) ($p < 0,0001$). Významné rozdíly v PDQ skóre v doméně obtíže byly zjištěny mezi skupinou respondérů a non-respondérů na léčbu ($p < 0,02$). Bylo rovněž zjištěno, že závažnost psychosexuálních symptomů PN nelze odvozovat pouze z deformity zakřivení.

Sekundárními outcomes v registračních studiích IMPRESS I, II byl počet „*global responders*“ (definovaných jako pacienti se zlepšením celkového PDQ skóre o nejméně 1 bod, což značí minimálně „*malé, ale důležité subjektivní zlepšení symptomů PN (subjects reporting PD improved in small but important way)*“), počet „*composite responders*“ (definovaných jako pacienti s min. 20 % zlepšením deformity + se zlepšením PDQ skóre v doméně obtíže o nejméně 1 bod nebo změnou ze stavu „*reporting no sexual activity*“ na „*reporting sexual activity*“), změna konzistence plaku a délka penisu. Ve srovnání s placebem byl zjištěn statisticky významně vyšší počet „*global responders*“ na léčbu XIAPEXEM ve studiích IMPRESS I, II ($p < 0,0001$) a statisticky významně vyšší počet „*composite responders*“ ve studii IMPRESS I ($p < 0,0001$), ale nikoliv IMPRESS II ($p < 0,0249$) (8).

Nejčastějšími nežádoucími účinky zaznamenanými ve studiích IMPRESS I, II u přípravku XIAPEX byly lokální reakce v místě vpichu injekce, například otok, tvorba modřin, krvácení a bolest. Reakce v místě vpichu injekce byly velmi časté a objevovaly se u naprosté většiny pacientů; byly většinou mírné až střední intenzity a obecně do jednoho až dvou týdnů vymizely. Závažný nežádoucí účinek byl zaznamenán u 6 pacientů: u 3 ruptura kavernózních těles penisu (fraktura penisu) vyžadující chirurgický zákrok a u 3 hematom penisu (8). ČUS ve svém stanovisku uvedla, že pokud je LP XIAPEX aplikován v souladu s doporučeními výrobce a distributora, nebyl v běžné klinické praxi v ČR zaznamenán žádný významný nežádoucí účinek, který by nebyl v SPC popsán, léčba pacientů dosud nezaznamenala potřebu chirurgické revize. Účinnost a bezpečnost odpovídá údajům z klinických studií a dostupných literárních sdělení o léčbě v evropských centrech (20).

Postavení XIAPEXU v doporučených postupech pro léčbu Peyronieho nemoci

S výše uvedenými výsledky registračních studií IMPRESS I, II korespondují doporučení pro použití XIAPEXU uvedené v doporučených postupech:

- **guidelines Evropské urologické asociace – EAU on Penile Curvature, 2015 (5):**

XIAPEX je jedinou neoperační intervencí, jejíž použití je EAU doporučeno se stupněm doporučení „B“ (doporučení vycházející z dobře vedených studií nezahrnujících randomizovanou studii), a to za účelem zmírnění deformity a velikosti plaku (5).

3B.3.4.5 Recommendations for non-operative treatment of Peyronie's disease

	LE	GR
Conservative treatment for Peyronie's disease is primarily aimed at treating patients in the early stage of the disease. It is an option in patients not fit for surgery or when surgery is not acceptable to the patient.	3	C
Oral treatment with potassium para-aminobenzoate may result in a significant reduction in penile plaque size and penile pain as well as penile curvature stabilisation.	1b	C
Intralesional treatment with verapamil may induce a significant reduction in penile curvature and plaque volume.	1b	C
Intralesional treatment with clostridium collagenase showed significant decreases in the deviation angle, plaque width and plaque length.	1b	B
Intralesional treatment with interferon may improve penile curvature, plaque size and density, and pain.	1b	C
Topical verapamil gel 15% may improve penile curvature and plaque size.	1b	C
Iontophoresis with verapamil 5 mg and dexamethasone 8 mg may improve penile curvature and plaque size.	1b	C
Extracorporeal shock-wave treatment fails to improve penile curvature and plaque size, and should not be used with this intent, but may be beneficial for penile pain.	1b	C
Penile traction devices and vacuum devices may reduce penile deformity and increase penile length.	2b	C
Intralesional treatment with steroids is not associated with significant reduction in penile curvature, plaque size or penile pain. Therefore, intralesional treatment with steroids cannot be recommended.	1b	B
Oral treatment with vitamin E and tamoxifen are not associated with significant reduction in penile curvature or plaque size and should not be used with this intent.	2b	B
Other oral treatments (acetyl esters of carnitine, pentoxifylline, colchicine) are not recommended.	3	C

Pozn. Ústavu: V guidelines EAU je jistý nesoulad mezi uváděným stupněm doporučení „B“ (tedy doporučení vycházející z dobře vedených studií nezahrnujících randomizovanou studii) a úrovní důkazů **1b** (důkazy získané v přinejmenším jedné randomizované studii). Guidelines EAU ovšem upozorňují, že spojení mezi úrovní důkazů a stupněm doporučení není vždy přímé, tzn. dostupnost randomizovaných studií neznamená automaticky stupeň doporučení „A“ (tedy doporučení vycházející ze studií dobré kvality, zahrnující minimálně jednu randomizovanou studii).

Ostatní doporučené možnosti neoperační léčby: aminobenzoát draselný, aplikace verapamilu přímo do léze, aplikace interferonu přímo do léze, topická aplikace verapamilu ve formě gelu, aplikace verapamilu s dexamethasonem pomocí ionoforézy, penilní extrakorporální terapie rázovou vlnou (ESWT) a penilní trakční zařízení mají stupeň doporučení „C“ (doporučení stanoveno navzdory absenci přímo aplikovatelných studií dobré kvality) (5).

Další možností léčby PN dle EAU guidelines je operační léčba se stupněm doporučení „B“ (5). Operační léčba je indikována, je-li onemocnění stabilní po dobu minimálně 3 měsíců, a to u pacientů, u kterých deformita způsobuje neschopnost uskutečnit pohlavní styk (5).

Obdobně definují postavení XIAPEXU v klinické praxi v léčbě PN **guidelines EAU Male Sexual Dysfunction, 2017** (22). Zde je konzervativní léčba doporučována u pacientů, u kterých nelze provést chirurgický zákrok, nebo kteří nesouhlasí s operačním řešením (22).

- **guidelines Americké urologické asociace – AUA, 2015** (14):

XIAPEX je doporučen za účelem zmírnění deformity u pacientů se stabilní PN, deformitou zakřivení $> 30^\circ$ až $< 90^\circ$ a nenarušenou erektilní funkcí (s nebo bez použití inhibitorů fosfodiesterázy 5, např. sildenafilu) se stupněm doporučení „*Moderate*“ a úrovní důkazů „B“ (důkazy střední kvality; střední jistota). V doporučení je zdůrazněno, že XIAPEX má účinek na deformitu, ale nikoliv na bolest nebo erektilní dysfunkci [„*Further, the Panel notes that intralesional collagenase is a therapy for curvature; it does not treat pain or ED.*“]. Další možností s úrovní důkazů „B“ ovšem se stupněm doporučení „*Conditional*“ je penilní extrakorporální terapie rázovou vlnou (ESWT), která je doporučována pro léčbu bolesti při nedostatečnosti léčby nesteroidní antiflogistiky. ESWT ovšem nevede k redukci deformity ani velikosti plaku. Operační léčba má dle AUA stupeň doporučení „*Moderate*“ a úroveň důkazů „C“ (nízká kvalita důkazů; nízká jistota) pro pacienty se stabilní PN, kteří vyžadují větší korekci deformity, než je možné dosáhnout neoperační léčbou (14).

- České doporučené postupy pro léčby PN Ústav nedohledal. Informace k použití přípravku XIAPEX v běžné klinické praxi Ústavu na žádost poskytla ČUS (20), a jsou uvedeny výše v rámci popisu dosavadního průběhu správného řízení.

Tab.: **Souhrn posouzení terapeutické zaměnitelnosti**

Posuzovaná intervence	kolagenáza <i>Clostridium histolyticum</i>
Cílová populace	pacienti s Peyronieho nemocí (PN) starší 18 let s hmatným plakem a deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 60^\circ$ Cílová populace je definována SPC, dle kterého je přípravek indikován k léčbě PN u dospělých mužů s hmatným plakem a deformitou zakřivení minimálně 30 stupňů a maximálně 90 stupňů na začátku léčby (1). Podmínky úhrady pro PN jsou žadatelem navrženy užší, pro podskupinu pacientů s deformitou zakřivení min. 30° a max. 60°. Navržené podmínky směřují přípravek XIAPEX do první linie léčby PN.
Postavení v aktuálních terapeutických doporučeních	guidelines EAU, 2015 (5): XIAPEX je <u>jedinou neoperační intervencí se stupněm doporučení „B“ ke zmírnění deformity a velikosti plaku</u> .

	guidelines AUA, 2015 (14): XIAPEX je <u>doporučen za účelem zmírnění deformity u pacientů se stabilní PN, deformitou zakřivení > 30° až < 90° a nenarušenou erektilní funkcí (s nebo bez použití inhibitorů fosfodiesterázy 5, např. sildenafilu) se stupněm doporučení „Moderate“.</u> XIAPEX je jedinou možností farmakoterapie registrované pro indikaci PN (1). V klinické praxi v ČR je indikován v první linii léčby PN (20).
Vhodné komparátorové terapie	Žadatel ve svém farmakoeconomickém hodnocení předloženém spolu se žádostí uvažoval jako komparátor postup „wait and watch“. Ústav tento postup akceptuje. Registrační studie IMPRESS I a II byly kontrolované placebem (8). Ústav na základě doporučených evropských a amerických doporučených postupů (5), (14) a odborných článků (6) identifikoval další možné varianty léčby, a to neoperační i operační. Jiná neoperační léčba není dle Ústavu vhodným komparátorem k LP XIAPEX, neboť má nižší stupeň doporučení a klinická evidence je velmi slabá; jiné přípravky než XIAPEX nejsou v indikaci PN registrovány. Operační léčba je dle guidelines indikována v případě pacientů, u kterých deformita způsobuje neschopnost uskutečnit pohlavní styk (stupeň doporučení „B“) (5). Dle vyjádření ČUS je operace postupem poslední volby a v ČR se používá jen sporadicky (20). Vzhledem k tomu ji Ústav rovněž nepovažuje za vhodný komparátor, neboť nejde o obvyklý postup pro dané stádium onemocnění a linii jeho léčby.
Úroveň důkazů o účinnosti a bezpečnosti posuzované intervence	dle guidelines EAU 1b (důkazy získané v přinejmenším jedné randomizované studii) (5)
Závěr o účinnosti a bezpečnosti terapie	Léčbou přípravkem XIAPEX lze u pacientů s PN dosáhnout statisticky i klinicky významného zmírnění deformity penisu a a zlepšení subjektivních psychosexuálních symptomů PN hodnocených pomocí validovaného PDQ dotazníku ve srovnání s placebem (8), (12), (17), (18). Nežádoucími účinky jsou především lokální reakce, které se objevují u naprosté většiny

	pacientů, většinou mírné nebo střední intenzity (1). V ČR dosud nebyla zaznamenána potřeba chirurgické revize (20).
Zásadní limitace odborných podkladů pro účely stanovení úhrady	S ohledem na prokázanou účinnost a bezpečnost přípravku XIPAEX a neexistenci jiné obvyklé terapie kromě postupu „ <i>wait and watch</i> “ v daném stádiu onemocnění a linii jeho léčby Ústav nezjistil zásadní limitace odborných podkladů pro účely stanovení úhrady přípravku XIAPEX v indikaci léčba Peyronieho nemoci u pacientů starších 18 let s hmatným plakem a deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 60^\circ$.

Referenční indikací je léčba Dupuytrenovy kontraktury u dospělých pacientů s hmatným vazivovým pruhem kontraktury.

V této indikaci jsou posuzované léčivé přípravky v zásadě terapeuticky zaměnitelné s obdobnou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím. Tato referenční indikace byla stanovena v předchozím individuálním správním řízení, sp. zn. SUKLS20077/2012 (2).

Zařazení do referenční skupiny

- Návrh žadatele

Léčivý přípravek nezařazený do žádné referenční skupiny.

- Stanovisko Ústavu

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) neodpovídá žádné skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím (dále jen "referenční skupina"), tak jak jsou stanoveny vyhláškou č. 384/2007 Sb., a proto přípravek XIAPEX 0,9MG INJ PSO LQF 1+1X3ML, kód SÚKL 0168122 do žádné referenční skupiny nezařazuje.

Posouzení inovativnosti

- Návrh žadatele

Léčivý přípravek není vysoce inovativní.

- Stanovisko Ústavu

Za vysoce inovativní přípravky jsou považovány dle ustanovení § 39a odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění léčivé přípravky obsahující léčivou látku, kterou lze využít k léčbě onemocnění, která dosud nebyla ovlivnitelná jiným přípravkem, nebo představuje zásadní zlepšení léčby.

Za vysoce inovativní léčivé přípravky se dále dle ustanovení § 40 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. považují léčivé přípravky vymezené následujícím způsobem:

Dle písm. a) se jedná o léčivé přípravky, u kterých je ve srovnání s jinou terapií k léčbě vysoce závažného onemocnění při užití přípravku výskyt závažných nežádoucích účinků nižší alespoň o 40 % / které jako jediné snižují podíl pacientů, kteří museli z důvodů nežádoucích účinků ukončit terapii, nejméně o 40 % / které jako jediné snižují závažné lékové interakce alespoň o 40 % / u kterých dochází k podstatnému snížení úmrtnosti a k prodloužení střední doby přežití o více než 2 roky, nebo, jde-li o pacienty, u nichž je předpokládané přežití kratší než 24 měsíců, k prodloužení předpokládané doby života alespoň o 50 %, nejméně však o 6 měsíců, nebo které snižují rozvoj závažných komplikací o více než 40 %.

Dle písm. b) uvedeného odstavce se jedná o léčivé přípravky, které mají při terapii vysoce závažného onemocnění, které dosud nebylo ovlivnitelné účinnou terapií, klinicky vyšší účinnost určenou podle ustanovení § 27 odst. 2 obdobně.

A dle písm. c) uvedeného odstavce se jedná o léčivé přípravky určené k terapii vysoce závažných onemocnění, u kterých dosud není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, tehdy, odůvodňují-li dostupné údaje dostatečně průkazně jejich přínos pro léčbu, jestliže: přípravky nemají alternativu / přípravky lze použít k terapii onemocnění, které dosud nebylo možné dostatečně úspěšně léčit dosavadní terapií, a dosavadní údaje nasvědčují klinicky významně vyšší účinnosti / přípravky představují zcela nový koncept léčby onemocnění ve srovnání se stávající terapií v případech, kdy stávající terapie není pro významnou skupinu pacientů dostatečně vhodná a existuje odůvodněný předpoklad klinicky významně vyšší účinnosti a bezpečnosti, nebo / přípravky jsou klinicky významně účinné i v případě rezistence choroby na jinou terapii a jsou známy údaje prokazující jejich účinek u definované skupiny pacientů neodpovídajících na dostupnou terapii.

S ohledem na skutečnost, že držitel rozhodnutí o registraci nepožaduje posouzení předmětného přípravku jakožto vysoce inovativního, se Ústav posouzením kritérií inovativnosti a stanovením dočasné úhrady v tomto správním řízení nezabýval.

Maximální cena

Přípravek odléhá regulaci maximální cenou výrobce.

- Návrh žadatele

Neuvádí.

- Stanovisko Ústavu

Maximální cena léčivého přípravku XIAPEX byla stanovena ve správním řízení, sp. zn. SUKLS139220/2017 rozhodnutím ze dne 28. 7. 2017 (nabylo právní moci dne 18. 8. 2017) a činí 18 509,74 Kč za balení.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky („ODTD“)

- Návrh žadatele

0,0207 mg

- Stanovisko Ústavu:

Referenční skupina	Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO (16)	Doporučené dávkování dle SPC (1)
-	Kolagenáza <i>Clostridium histolyticum</i>	M09AB02	0,0207 mg (0,58 mg 1x za 4 týdny)	1x denně	0,9 mg	0,58 mg 1x za 4 týdny

ODTD léčivé látky kolagenáza *Clostridium histolyticum* byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě doporučeného dávkování uvedeného v SPC. ODTD byla stanovena v referenční indikaci *léčba Dupuytrenovy kontraktury u dospělých pacientů s hmatným vazivovým pruhem kontraktury*.

Definovaná denní dávka (DDD) dle Světové zdravotnické organizace (WHO) je stanovena ve výši 0,9 mg (16).

Dle SPC je doporučená dávka 0,58 mg na injekci do hmatného vazivového pruhu Dupuytrenovy kontraktury. Přibližně 24–72 hodin po injekci může být podle potřeby prováděna extenze prstu, která usnadní uvolnění kontraktury. Pokud nedojde k uspokojivé odpovědi, může se podání injekce s extenzemi prstu zopakovat přibližně za 4 týdny. Injekce a extenze prstu mohou být zopakovány až třikrát na jednu kontrakturu ve zhruba čtyřtýdenních intervalech.

Pro Peyronieho nemoc platí toto dávkování: 0,58 mg na injekci podanou do Peyronieho plaku. Léčebná kúra zahrnuje maximálně 4 léčebné cykly. Každý léčebný cyklus zahrnuje dvě injekce přípravku Xiapex a jednu modelaci penisu. Druhá injekce přípravku Xiapex se podává 1 až 3 dny po první injekci. Modelace penisu se provádí 1 až 3 dny po druhé injekci každého léčebného cyklu. Interval mezi léčebnými cykly je přibližně šest týdnů. (1).

V doporučených postupech (5) není dávkování uvedeno, proto Ústav vychází při stanovení ODTD z platného SPC.

Vzhledem k výše uvedenému Ústav navrhuje stanovit ODTD ve výši 0,0207 mg, frekvence dávkování 1x denně (vychází z dávky 0,58 mg podané 1x za 4 týdny).

Základní úhrada

- Návrh žadatele

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu	Výše JUHR za balení (Kč)
0168122	XIAPEX	0,9MG INJ PSO LQF 1+1X3ML	17 054,61

- Stanovisko Ústavu

Základní úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že posuzované léčivé přípravky (dále jen „přípravky“) s obsahem léčivé látky kolagenáza *Clostridium histolyticum* (dále jen „posuzovaná skupina“) nelze zařadit do žádné z referenčních skupin dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v těchto přípravcích obsažené.

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení **§ 39c odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Základní úhrada ve výši **583,2561 Kč** za ODTD vychází z nejnižší ceny výrobce v přepočtu na ODTD referenčního přípravku XIAPEX 0,9MG INJ PSO LQF 1+1X3ML (cena výrobce 16342,44053334 Kč) zjištěné na Kypru.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Do cenového srovnání v rámci posuzované skupiny byly zařazeny přípravky dostupné v České republice ve smyslu ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění se silou v rámci intervalu nebo v níže specifikovaných případech i mimo interval.

Dostupné přípravky jsou takové, jejichž podíl na celkovém objemu prodeje na trhu v České republice dosáhl v rozhodném období dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. ve 4. čtvrtletí 2018, alespoň 3 % denních dávek přípravků s obsahem stejné léčivé látky. Údaje o prodeji přípravků získává Ústav z pravidelného hlášení distributorů podle ustanovení § 77 odst. 1 písm. f) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších právních předpisů.

Posouzení dostupnosti se provádí přepočtem podle definovaných denních dávek (dále jen „DDD“). Vzhledem k tomu, že je přepočet proveden v rámci jedné léčivé látky, je výsledek stejný jako při použití přepočtu přes ODTD. Nejsou-li DDD stanoveny nebo jsou-li pro tutéž léčivou látku stanoveny různé ODTD, např. v závislosti na lékové formě, jsou pro posouzení dostupnosti použity ODTD. Za dostupné jsou bez ohledu na jejich tržní podíl považovány i přípravky s platnou dohodnutou nejvyšší cenou (dále jen „DNC“), s dohodou o úhradě a první až třetí podobný přípravek k léčivé látce.

Rozhodné období je vztaženo k datu po uplynutí každých 3 kalendářních čtvrtletí po zahájení správního řízení, tedy ke dni 1. 1. 2019.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za rozhodné období dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za stejné čtvrtletí jako pro vyhodnocení dostupnosti výše.

ODTD byly stanoveny způsobem popsaným v části „stanovení ODTD“.

Od ceny pro konečného spotřebitele nalezené na Kypru (EUR) byla odečtena DPH ve výši 5,00 %, degresivní obchodní přírážka lékárny a marže distributora 14,35 %.

Výsledná cena výrobce (EUR) byla přepočtena na Kč čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za rozhodné období podle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za stejné období jako pro vyhodnocení dostupnosti výše.

Zjištěné ceny výrobce byly vyděleny počtem ODTD v balení. Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou za ODTD (zaokrouhlenou na 4 desetinná místa matematicky) – referenční přípravek. Referenčním přípravkem je XIAPEX 0,9MG INJ PSO LQF 1+1X3ML zjištěný na Kypru.

Léčivá látka	ODTD	LP	Síla	Velikost balení	Cena výrobce*	Počet ODTD/balení
kolagenáza Clostridium histolyticum	0,0207 mg	XIAPEX 0,9MG INJ PSO LQF 1+1X3ML	0,58 mg	1 injekční lahvička	16342,44053334 Kč	28,01932367

* cena výrobce v Kč očištěná o národní daně a obchodní přírázky přepočtená směnným kurzem mezi státem, kde byla zjištěna, a Českou republikou

Základní úhrada za jednotku lékové formy – ***kolagenáza Clostridium histolyticum*** (ODTD 0,0207 mg)

Frekvence dávkování: 0,58 mg 1x za 4 týdny

Interval: od 0,29 mg do 1,16 mg

0,0207 mg (ODTD) 583,2561 Kč (16 342,44053334 Kč/28,01932367)

0,58 mg (výchozí pro ODTD) 16 342,4414 Kč (583,2561 Kč/0,0207*0,58)

Úhrada byla stanovena aritmeticky pro síly v intervalu podle ustanovení § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Jelikož Ústav neobdržel souhlas všech zdravotních pojišťoven se zvýšením úhrady ve veřejném zájmu, Ústav základní úhradu podle ustanovení § 16 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb. nenavýšil.

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ústav porovnal nejnižší cenu v přepočtu za ODTD zjištěnou v kterékoli zemi EU oproti průměru druhé a třetí nejnižší ceny téhož přípravku (referenčního přípravku). Nejnižší cena výrobce zjištěná na Kypru je o 3,58 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v ostatních zemích EU. Podmínka odchylky pro navýšení úhrady uvedená v ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. nebyla splněna.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla zjištěna dohodnutá nejvyšší cena léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny předložená nejpozději ve lhůtě k vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), nebo b) téhož zákona.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla zjištěna dohoda o úhradě léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny předložená nejpozději ve lhůtě k vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), b), nebo c) téhož zákona.

Snížení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Ústav neshledal důvody pro snížení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka kolagenáza Clostridium histolyticum není zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Proto Ústav nepostupoval podle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Úhrada za balení posuzovaného přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počet jednotek lékové formy v balení.

Ústavem stanovená výše úhrady léčivého přípravku XIAPEx 0,9MG INJ PSO LQF 1+1X3ML, kód SÚKL 0168122 (16 342,44 Kč) je nižší než návrh žadatele (17 054,61 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovení Ústavu.

Informativní přepočet na maximální úhradu pro konečného spotřebitele publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv:

Kód SÚKL	Název LP	Doplňk názvu	Výše úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad (Kč)
0168122	XIAPEX	0,9MG INJ PSO LQF 1+1X3ML	19 280,02

Informativní přepočet úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je proveden dle vzorce „UHR LP = [JUHR LP x sazba + NÁPOČET / (počet ODTD v balení ref. LP / počet ODTD v balení LP)] x DPH“ ze stanoviska Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR73123/2011 vydaného dne 9. 11. 2011.

Úprava úhrady oproti základní úhradě

- Návrh žadatele

Nepožaduje.

- Stanovisko Ústavu

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb., nebyla provedena, jelikož o úpravu úhrady nebylo žádáno.

Další zvýšená úhrada

- Návrh žadatele

Nenavrhuje.

- Stanovisko Ústavu

Na základě hodnocení posuzovaného přípravku nebyla nalezena specifická indikace ani určitá skupina pacientů, pro které by bylo možné stanovit jednu další zvýšenou úhradu. O stanovení další zvýšené úhrady nebylo žádáno.

Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet

Dne 30. 6. 2017 byla pro účely stanovení změny výše a podmínek úhrady léčivého přípravku XIAPEX žadatelem předložena analýza nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Dne 26. 10. 2017 Ústav vydal 1. HZ, ve které vyhodnotil dostupné důkazy o terapeutické účinnosti přípravku XIAPEX v indikaci Peyronieho nemoci jako nedostatečné a proto úhradu přípravku XIAPEX v této indikaci nepřiznal a předloženou analýzu nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu považoval za irelevantní a dále se k ní nevyjadřoval. Dne 8. 12. 2017 byla do spisu vložena reakce žadatele na první hodnotící zprávu s novými důkazy. Ústav si následně

vyžádal k dané věci rovněž stanovisko odborné společnosti a dne 5. 2. 2018 obdržel stanovisko ČUS. Získané nové důkazy Ústav vyhodnotil jako z odborného hlediska dostatečné pro přiznání úhrady přípravku XIAPEX v indikaci Peyronieho nemoci. Dne 15. 3. 2018 proto Ústav vyzval účastníka k součinnosti při opatřování podkladů pro vydání rozhodnutí spočívající v doplnění analýzy nákladové efektivity a analýzy dopadu na rozpočet. Reakci na výzvu, jejíž součástí byla i žádost o změnu obsahu podání, Ústav obdržel dne 8. 6. 2018, část žadatelovy reakce byla podána v režimu obchodního tajemství. Dne 7. 2. 2019 obdržel Ústav stanovisko ČUS JEP k farmakoekonomickému hodnocení. Dne 28. 2. 2019 předložil žadatel aktualizaci farmakoekonomických analýz a v režimu obchodního tajemství i funkční farmakoekonomický model. Kompletní dokumenty, jež byly Ústavu k hodnocení předloženy, jsou součástí spisu správního řízení.

1. Nákladová efektivita

Níže Ústav shrnuje základní parametry předložené analýzy nákladové efektivity. Podrobné informace včetně výsledků hodnocení, případně označení relevantních scénářů pro rozhodnutí, jsou uvedeny v textu v části „Stanovisko Ústavu“.

- Shrnutí základních parametrů předložené analýzy

Parametr	Popis parametru	Splnění požadavků na hodnocení
Cíl analýzy	prokázání nákladové efektivity LP XIAPEX v indikaci Peyronieho nemoci (PN)	ANO
Hodnocená intervence	LP XIAPEX (kolagenáza)	ANO
Komparátor	obvyklý způsob léčby - metoda wait and watch (W&W)	ANO
Farmakoekonomický model	rozhodovací strom	ANO
Perspektiva	plátce - zdravotních pojišťoven ČR	ANO
Cílová populace	pacienti starší 18ti let s diagnózou PN a hmatným plakem a deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 60^\circ$	ANO
Časový horizont	5 let	ANO
Typ hodnocení (parametr přínosu)	<i>cost-utility analysis</i> (QALY)	ANO
Údaje o účinnosti a bezpečnosti	IMPRESS I a II (Gelbard 2013)	ANO
Údaje o kvalitě života	Stolk et Al. 2000	ANO
Náklady	přímé náklady	ANO
Diskontní sazba	3 %	ANO
Výsledek dle žadatele	368 916 Kč/QALY	ANO

(základní scénář)		
Jednocestná analýza senzitivity	dominantní - 900 000 Kč/QALY	ANO
Probabilistická analýza senzitivity	100 %	ANO

Pozn.: Předložená analýza nákladové efektivity vyhovuje minimálním požadavkům na úplnost a kvalitu dle metodiky SP-CAU-028 pouze v případě, kdy vyhovují všechny uvedené dílčí parametry hodnocení, kromě případů, kdy je žádáno o 1. nebo 2. dočasnou úhradu VILP.

- Stanovisko Ústavu:

- a. Farmakoekonomický model a základní nastavení analýzy

Žadatel pro potřeby analýzy nákladové efektivity adaptoval zdravotně-ekonomický model na podmínky ČR, jehož struktura je vhodná pro Peyronieho chorobu.

Pro modelování nákladů a přínosů byl použitý rozhodovací strom. Model umožňuje projekci výsledků klinických studií v léčbě onemocnění a zároveň je s jeho pomocí možné kombinovat klinické výsledky s údaji o kvalitě života pacientů a náklady na jejich léčbu, přičemž uvažuje stavy, které mohou být považovány za klíčové v průběhu daného onemocnění. Vhodnost zvoleného typu farmakoekonomického modelu byla odsouhlasena Farmakoekonomickým panelem expertů, jehož jmenné složení žadatel poskytl. V rámci obchodního tajemství žadatel předložil Ústavu rovněž plně funkční model. Ústav z těchto důvodů použití popsání modelu akceptuje.

Analýza typu *cost-utility* s parametrem přínosu QALY byla realizována z perspektivy plátce zdravotní péče s uplatněním 3% diskontní sazby. Diskontní sazba byla jedním ze vstupů jednocestné analýzy senzitivity.

Ústav uvádí, že základní nastavení analýzy bylo zvoleno správně a odpovídá metodice Ústavu SP CAU-028.

- b. Komparátor

Žadatelem zvolený komparátor – metoda wait and watch - je v terapii Peyronieho nemoci v daném stádiu a linii léčby u cílové populace pacientů přijímán jako obvyklý a současně je hrazený z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Volba komparátoru je rovněž v souladu s českými i zahraničními doporučenými postupy (viz část „Posouzení terapeutické zaměnitelnosti“). Ústav proto považuje zvolený komparátor za relevantní pro účely analýzy nákladové efektivity.

- c. Cílová populace

Cílovou populaci tvořili pacienti starší 18-ti let s diagnózou Peyronieho nemoci a hmatným plakem a deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 60^\circ$. Definovaná cílová populace resp. její charakteristiky se shodují s populací vstupující do farmakoekonomického modelu, populací v

podkladové studii *IMPRESS I+II*, Gelbard et al., 2013, i s populací v navrhovaném indikačním omezení.

d. Časový horizont

Zvolený 5 letý časový horizont je s ohledem na charakter a průběh daného onemocnění akceptovatelný. V analýze senzitivity byla použita délka modelace 10 a 25 let.

e. Zdrojová data analýzy

Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Údaje o účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku XIAPEX v porovnání s metodou W&W u cílové populace pacientů v léčbě Peyronieho nemoci pocházely z klinické studie *IMPRESS I+II*, Gelbard et al., 2013. Tato studie je detailně popsána v části *Posouzení terapeutické zaměnitelnosti*.

Ústav údaje o účinnosti hodnocené a komparované intervence pocházející ze studie *IMPRESS I+II*, Gelbard et al., 2013 akceptuje. Ve studiích *IMPRESS I+II* bylo dosaženo pozitivní úspěšnosti léčby (global responder) u 60,8 % pacientů, kteří do penilní tkáně dostávali léčivou látku. Ve druhém rameni bylo nemocným místo aktivní substance do penilní tkáně aplikováno placebo s pozitivní úspěšností u 29,5 % pacientů. Dle stanoviska ČUS JRP ze dne 7. 2. 2019 lze registrační studii *IMPRESS I+II* považovat za odborný důkaz na nejvyšší dostupné úrovni s validními výsledky.

V aktualizované farmakoekonomické analýze pracuje základní scénář s označením „Base A“ v souladu s požadavkem Ústavu, s responsí 31,3 %. Ústav údaje o účinnosti hodnocené a komparované intervence pocházející ze studie *IMPRESS I+II* akceptuje.

Údaje o kvalitě života

Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studie Stolk et al., 2000. V této studii byla kvalita života pacientů s erektilní dysfunkcí měřena pomocí dotazníků EQ-5D. Podpurná data o procentuálním rozložení pacientů (s/bez ED, s/bez možnosti pohlavního styku) byla převzata ze studie *IMPRESS I+II*.

Klinické parametry přínosu studie *IMPRESS I+II* (tj. zlepšení deformity penisu a zvýšení PDQ skóre) žadatel vzhledem k absenci relevantních dat modeloval za pomoci utilit odvozených pro pacienty s erektilní dysfunkcí (Stolk et al., 2000) a předložil několik scénářů, které zohledňují různé možnosti přítomnosti erektilní dysfunkce (ED) a schopnosti pohlavního styku před a po léčbě přípravkem XIAPEX.

Ústav uvádí, že v podkladových studiích (*IMPRESS I+II*) se sledovalo několik parametrů, mj. *global response*, který jako hlavní parametr účinnosti (odpověď na léčbu) vstupuje do analýzy. Definice tohoto parametru ze studií zní *Subjects reporting PD improved in small but important way, or moderately or much improved after treatment*, viz tabulka 2 studie *IMPRESS I+II*, což však nic neříká o změně schopnosti dosáhnout či udržet erekci (ED) nebo o schopnosti pohlavního styku, ale jedná se o celkovou změnu symptomů PD. Dle stanoviska ČUS JEP ze dne 7. 2. 2019 lze považovat hodnoty utility erektilní dysfunkce za srovnatelné s

hodnotami utility Peyronieho nemoci u cílové skupiny pacientů. Dle uvedeného stanoviska odborné společnosti je rovněž možné u respondérů z cílové skupiny pacientů s deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až ≤ 60 po léčbě pomocí XIAPEX počítat s utilitou která odpovídá „schopnosti udržet si erekci při pohlavním styku“ na úrovni „vždy“. Dle stanoviska odborné společnosti se ED po aplikaci LP XIAPEX nemění, nebo zmírňuje.

V aktualizované analýze počítal žadatel u 100 % pacientů s konstantním stavem ED před a po aplikaci léčivého přípravku XIAPEX. Zvolený postup tedy nezohledňuje, v jakém procentuálním rozdělení jsou pacienti s ED a počítá pouze s responsí k léčbě, lze jej tedy považovat za konzervativní. Žadatel rovněž zohlednil modelaci penisu lékařem a následně i doma pacientem po dobu 6 týdnů po každém léčebném cyklu následujícím způsobem: v základním scénáři zvolil pro výpočet utility v prvním roce dobu léčby 18. týdnů, která odpovídá aplikaci 6 injekcí. (6 injekcí: 1. týden aplikace (2 inj.) + modelace; 2. - 6. týden modelace; 7. týden aplikace (2 inj.) + modelace; 8. - 12. týden modelace; 13. týden aplikace (2 inj.) + modelace; 14. - 18. týden modelace). Odlišné způsoby výpočtů utilit modeloval žadatel v alternativních scénářích a v analýze senzitivity. V žádném ze scénářů výsledný ICER nepřekročil Ústavem akceptovanou hranici ve výši 1,2 mil. Kč/QALY.

Nejistotu týkající se údajů o kvalitě života tak Ústav považuje za dostatečně diskutovanou.

f. Náklady (costing)

V souladu se zvolenou perspektivou plátce žadatel v aktualizované analýze nákladové efektivity uvažoval pouze přímé náklady. Jednalo se o náklady na farmakoterapii, administraci a návštěvy lékaře. Údaje o čerpání péče (*resource use*) pocházely z panelu expertů. Jednotkové náklady žadatel převzal z platného Seznamu hrazených léčivých přípravků (SCAU190101) a aktuálně platné legislativy. Náklady na LP XIAPEX uvažoval žadatel ve výši 20 079,07 Kč. Ústav konstatuje, že na základě cenových referencí dospěl k výši maximální úhrady pro konečného spotřebitele ve výši 19 280,02 Kč/balení, čímž dojde ke snížení nákladů farmakoterapie přípravkem XIAPEX o cca 4 %.

g. Výsledek

Předložená analýza nákladové efektivity ukazovala výsledek scénáře zohledňujícího responsi 31,3 % (tabulka 7) ve výši 368 916 Kč/QALY. Ústav tento výsledek z výše uvedených důvodů považuje za relevantní.

h. Nejistota a analýza senzitivity

Pro kvantifikaci nejistoty spjaté s hodnocením nákladové efektivity léčivého přípravku XIAPEX žadatel přeložil jednocestnou a probabilistickou analýzu senzitivity.

V jednocestné analýze senzitivity žadatel testoval vliv všech parametrů, které mohou mít významný vliv na výsledek přeloženého hodnocení nákladové efektivity. V alternativních scénářích hodnotil žadatel odlišné způsoby výpočtu utility, odlišnou rekurenci, odlišnou responsi, změnu nákladů na XIAPEX, změnu počtu cyklů léčby, změnu nákladů na vyšetření

ÚZ, odlišnou míru diskontace a změnu časového horizontu. Žádný ze scénářů nepřekračuje hranici 1,2 mil. Kč/QALY.

V rámci pravděpodobnostní analýzy senzitivity žadatel představil graf *cost-effectiveness plot* (CEP) a křivku *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC).

Z předložené CEAC vyplynulo, že při nastavení hranice na akceptovatelnou hodnotu 1,2 mil. Kč/QALY lze hodnocenou intervenci považovat za nákladově efektivní s pravděpodobností 100 %.

Ústav uvádí, že na základě výsledků předložených analýz senzitivity lze konstatovat, že nejistota spojená s hodnocením nákladové efektivity hodnocené intervence byla v dostatečné míře diskutována.

i. Limitace analýzy

Ústav v předložené analýze nenalezl zásadní limitace, jež by znemožňovaly relevantně posoudit nákladovou efektivitu hodnocené intervence.

j. Závěr

V předložené analýze nákladové efektivity žadatel srovnával náklady a přínosy LP XIAPEX v porovnání s metodou W&W v léčbě Peyronieho nemoci u pacientů starších 18ti let s diagnózou PN a hmatným plakem a deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 60^\circ$ v podmínkách České republiky.

Na základě výše uvedeného Ústav považuje výsledek analýzy nákladové efektivity za relevantní a konstatuje, že hodnocenou intervenci lze v předmětné indikaci u zvolené cílové populace považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť nepřekračuje Ústavem akceptovanou hranici ve výši 1,2 mil. Kč/QALY.

K použité akceptovatelné hranici poměru nákladů a přínosů Ústav uvádí, že v souladu s požadavkem § 15 odst. 8 věty druhé zákona o veřejném zdravotním pojištění byla analyzována správná řízení s terapeutickými postupy, které při vyšších nákladech přinášely vyšší terapeutický účinek. Z analýzy proběhlých správních řízení vyplynulo, že 97 % terapeutických postupů má tento poměr nižší než 1,2 milionu Kč/QALY. Terapeutické postupy s poměrem nákladů a přínosů pod hranicí 1,2 milionu Kč/QALY tak lze považovat za nákladově efektivní, neboť splňují podmínku danou ustanovením § 15 odst. 8 věty druhé zákona o veřejném zdravotním pojištění. Detailní popis provedené analýzy je součástí metodiky Ústavu SP-CAU-028.

2. Analýza dopadu na rozpočet

Níže Ústav shrnuje základní parametry předložené analýzy dopadu na rozpočet. Podrobné informace včetně výsledků hodnocení, případně označení relevantních scénářů pro rozhodnutí, jsou uvedeny v textu v části „Stanovisko Ústavu“.

- Shrnutí základních parametrů předložené analýzy

Parametr	Popis parametru	Splnění požadavků na hodnocení
Hodnocená intervence	XIAPEX	ANO
Komparátor	obvyklý způsob léčby - metoda wait and watch (W&W)	ANO
Zdroj údajů o počtu pacientů	Panel expertů	ANO
Náklady	přímé (pouze farmaceutické)	ANO
Výsledek (dle žadatele)	16,3 mil. Kč v prvním až pátém roce	ANO
Rok	12345	
Počet pacientů léčených hodnocenou intervencí	200200200200200	
Penetrace na trh*	100 %100 %100 %100 %100 %	
Dopad na rozpočet (mil. Kč)	16,316,316,316,316,3	
Minimum (mil. Kč)	16,316,316,316,316,3	
Maximum (mil. Kč)	16,316,316,316,320,8	

* Penetrace na trh je již zohledněna v počtech pacientů léčených danou terapií.

- Stanovisko Ústavu:

a. Počty pacientů

Ústav akceptuje postup a odhad velikosti cílové populace na základě údajů z vyjádření panelu expertů. Penetraci léčivého přípravku XIAPEX na trh žadatel odhadl na 100 % v prvním až pátém roce.

Ústav míru penetrace resp. odhadovaný počet skutečně léčených pacientů s ohledem na charakter onemocnění a potenciál hodnocené intervence považuje za akceptovatelný a očekávatelný. Odhadovaný počet pacientů potvrdila i ČUS JEP ve svém stanovisku ze dne 7. 2. 2019.

b. Komparátor

Ústav považuje zvolený komparátor za relevantní komparátor pro analýzu dopadu do rozpočtu.

c. Náklady a jejich kalkulace

V souladu se zvolenou perspektivou plátce žadatel v analýze dopadu na rozpočet uvažoval pouze přímé náklady. Jednalo se o náklady na farmakoterapii. Náklady na hodnocenou

intervenci vycházely ze Seznamu hrazených léčivých přípravků (SCAU190101) ve výši 20 079,07 Kč/balení. Ústav konstatuje, že na základě cenových referencí dospěl k výši maximální úhrady pro konečného spotřebitele ve výši 19 280,02 Kč/balení, čímž dojde ke snížení nákladů farmakoterapie přípravkem XIAPEX o cca 4 %. Žadatel v dopadu na rozpočet nepočítal s rekurencí, i když aktuálně navrhované podmínky neumožňují opakování terapie, rekurenci 35 % zohlednil žadatel v analýze senzitivity. Ve scénářích zohlednil žadatel i odlišnou responsi (31,3 % a 60,8 %).

d. Výsledek

Předložená analýza dopadu na rozpočet ukazovala výsledek základního scénáře ve výši 16,3 mil. Kč v prvním až pátém roce. Ústav tento výsledek z výše uvedených důvodů považuje za relevantní.

e. Analýza senzitivity

Pro kvantifikaci nejistoty spjaté s hodnocením dopadu na rozpočet hodnocené intervence žadatel předložil jednocestnou analýzu senzitivity.

V jednocestné analýze senzitivity žadatel testoval vliv všech parametrů, které mohou mít významný vliv na výsledek přeloženého hodnocení dopadu na rozpočet.

Ústav uvádí, že na základě výsledků předložené analýzy senzitivity lze konstatovat, že nejistota spojená s hodnocením dopadu na rozpočet hodnocené intervence byla v dostatečné míře diskutována.

f. Závěr

V předložené analýze žadatel odhadoval dopad do rozpočtu při vstupu léčivého přípravku XIAPEX do systému veřejného zdravotního pojištění v České republice.

Na základě relevantního scénáře lze předpokládat, že v následujícím pěti letech bude léčivým přípravkem XIAPEX léčeno 200 pacientů, což by mohlo mít za následek dopad na rozpočet veřejného zdravotního pojištění ve výši 16,3 mil. Kč v prvním až pátém roce.

Ústav takto kalkulovaný dopad na rozpočet považuje za očekávatelný a doplňuje, že na základě cenových referencí dospěl k výši maximální úhrady pro konečného spotřebitele ve výši 19 280,02 Kč/balení, čímž dojde ke snížení nákladů farmakoterapie přípravkem XIAPEX o cca 4 % (výsledný dopad bude přibližně 15,7 mil. Kč v 1. až 5. roce).

Ústav uvádí, že pro účely posouzení výše dopadu na rozpočet v souladu s dosavadní rozhodovací praxí Ústavu, nedohledal správní řízení vedená s léčivými přípravky určenými k terapii Peyronieho nemoci.

Ústav proto dále provedl rešerši za účelem identifikace správních řízení vedených s léčivými přípravky určenými k terapii obdobných onemocnění (léčba patologických kolagenních útvarů) a tímto postupem identifikoval 1 správní řízení.

Tabulka: Správní řízení vedená s léčivými přípravky k terapii obdobných onemocnění

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS20077/2012	XIAPEX	Dupuytrenova kontraktura	Úspora 14–25 milionů Kč

Ústav konstatuje, že ve správním řízení SUKLS20077/2012 akceptoval dopad na rozpočet, který představoval celkovou úsporu z prostředků veřejného zdravotního pojištění, a proto předmětné správní řízení nebylo možné použít pro posouzení akceptovatelného navýšení resp. výše dopadu na rozpočet v tomto správním řízení.

Ústav uvádí, že pro účely posouzení výše dopadu na rozpočet dále přistoupil k porovnání s finančními prostředky vynaloženými z veřejného zdravotního pojištění na léčbu patologických kolagenních útvarů, tj. léčivé přípravky s obsahem collagenasum Clostridium histolyticum, které představují cca 5,7 mil. Kč za rok 2018 (DIS-13).

Dopad do rozpočtu ve výši 15,7 milionů Kč (dle přepočtu podle aktuálních cenových referencí) v každém roce představuje nárůst o cca 175 % v prvních pěti letech oproti současně vynaloženým nákladům na terapii patologických kolagenních útvarů (2018).

Ústav uvádí, že dopad na rozpočet ve výši 15,7 milionů Kč nelze v kontextu současně vynaložených nákladů považovat za akceptovatelný.

Ústav je povinen postupovat v souladu s veřejným zájmem, představovaným na jedné straně zajištěním stabilního a ekonomicky hospodárného systému veřejného zdravotního pojištění a dostupností zdravotní péče na straně druhé.

Požadavek na posouzení veřejného zájmu, který je součástí každého řízení vedeného před Ústavem a jenž je jedním ze základních zásad správního řízení podle § 2 odst. 4 správního řádu, v řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků klade vysoké nároky na správní uvážení rozhodujícího orgánu, který musí rozhodnout, resp. zohlednit veřejný zájem tak, aby dostál rovnováhy mezi požadavkem na zajištění kvality a dostupnosti hrazených služeb, fungování systému zdravotnictví a jeho stability v rámci finančních možností systému veřejného zdravotního pojištění v souladu s § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

S ohledem na výše uvedené navrhuje Ústav nestanovit úhradu ze zdravotního pojištění léčivému přípravku XIAPEX v požadované indikaci PN a doporučuje držiteli snížit návrh úhrady nebo snížit náklady na léčbu předmětným přípravkem uzavřením některého typu dohody se zdravotními pojišťovnami.

Podmínky úhrady

- Návrh žadatele

V rámci podání ze dne 30. 6. 2017 žadatel požádal o rozšíření stávající úhrady přípravku XIAPEX pro léčbu Dupuytrenovy kontraktury o léčbu Peyronieho nemoci u pacientů s deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 90^\circ$.

Dne 8. 12. 2017 žadatel požádal o změnu obsahu podání spočívající v omezení úhrady na pacienty s PN s deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 60^\circ$.

Dne 7. 6. 2018 žadatel požádal o další změnu obsahu podání spočívající v omezení úhrady na max. 6 injekcí přípravku XIAPEX.

Dne 2. 1. 2019 žadatel požádal o další změnu obsahu podání spočívající v omezení úhrady na max. 4 injekce přípravku XIAPEX.

Dne 21. 1. 2019 žadatel požádal o další změnu obsahu podání spočívající v omezení úhrady na jednu terapeutickou intervenci (v rámci které jsou hrazeny max. 4 injekce přípravku XIAPEX).

Aktuálně tedy žadatel požaduje stanovení podmínek úhrady přípravku XIAPEX v tomto znění: (změny oproti stávajícím podmínkám úhrady jsou zvýrazněny tučně a podtržením)

S

P:

Léčba Dupuytrenovy kontraktury (DK) pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou DK a kontrakturou alespoň jednoho MP kloubu v rozmezí $\geq 20^\circ$ až $\leq 100^\circ$ nebo jednoho PIP kloubu v rozmezí $\geq 20^\circ$ až $\leq 80^\circ$ a pozitivním „table top test“ definovaným jako neschopnost položit zároveň napnutý postižený prst (prsty) a dlaň na plochu stolu. Je hrazena pouze jedna injekce v rámci jedné terapeutické intervence a to pouze u pacientů, u kterých je možné залечит všechny kontraktury na jedné ruce jednou aplikací Xiapexu. Další reaplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu tohoto zákroku není hrazena.

Léčba Peyronieho nemoci (PN) pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou PN a hmatným plakem a deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 60^\circ$. Pokud je v rámci jedné léčebné intervence deformita zakřivení menší než 15 stupňů, nebo pokud lékař stanoví, že další léčba není klinicky indikována, pak následná aplikace Xiapex není hrazena. Jsou hrazeny maximálně čtyři injekce v rámci jedné terapeutické intervence. Přípravek Xiapex musí být podáván lékařem, který je příslušně proškolený ve správném podávání léčivého přípravku a má zkušenosti s diagnostikou a léčbou urologických onemocnění u mužů. Další reaplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu v rámci jedné terapeutické intervence není hrazena.

- Stanovisko Ústavu

Ústav posoudil možnost stanovení podmínek úhrady předmětného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39b zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Farmakologické vlastnosti léčivého přípravku vyžadují aplikaci ustanovení § 39b odst. 10 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2, § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., a proto mu Ústav navrhuje stanovit tyto podmínky úhrady:

S

P: Léčba Dupuytrenovy kontraktury (DK) pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou DK a kontrakturou alespoň jednoho MP kloubu v rozmezí minimálně 20 stupňů až maximálně 100 stupňů nebo jednoho PIP kloubu v rozmezí minimálně 20 stupňů až maximálně 80 stupňů a pozitivním „table top test“ definovaným jako neschopnost položit zároveň napnutý postižený prst (prsty) a dlaň na plochu stolu. Je hrazena pouze jedna injekce v rámci jedné terapeutické intervence a to pouze u pacientů, u kterých je možné залечит všechny kontraktury na jedné ruce jednou aplikací Xiapexu. Další re aplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu tohoto zákroku není hrazena.

Odůvodnění:

Indikace Dupuytrenova kontraktura

Ústav navrhuje zachovat stávající podmínky úhrady pro indikaci Dupuytrenova kontraktura, které jsou v souladu s SPC uvedeného přípravku, s formálními úpravami spočívajícími v nahrazení symbolů „≥“, „≤“, „°“, slovními vyjádřeními („minimálně“, „maximálně“, „stupňů“). Tato změna nemá vliv na použití uvedeného přípravku v podmínkách běžné klinické praxe.

Indikace Peyronieho nemoc

Předmětnému přípravku XIAPEX nelze z hlediska veřejného zájmu na zajištění kvality a dostupnosti hrazených služeb, fungování systému zdravotnictví a jeho stability v rámci finančních možností systému veřejného zdravotního pojištění dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění přiznat úhradu z veřejného zdravotního pojištění v indikaci léčba Peyronieho nemoci, neboť očekávaný dopad na rozpočet nelze v kontextu současně vynaložených nákladů považovat za akceptovatelný.

Ústav pro úplnost uvádí návrh znění podmínek úhrady, které by se uplatnil, pokud by předmětnému léčivému přípravku byla stanovena úhrada ze zdravotního pojištění pro novou indikaci PN:

S

P: 1) Léčba Dupuytrenovy kontraktury (DK) pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou DK a kontrakturou alespoň jednoho MP kloubu v rozmezí minimálně 20 stupňů až maximálně 100 stupňů nebo jednoho PIP kloubu v rozmezí minimálně 20 stupňů až maximálně 80 stupňů a pozitivním „table top test“ definovaným jako neschopnost položit zároveň napnutý postižený prst (prsty) a dlaň na plochu stolu. Je hrazena pouze jedna injekce v rámci jedné terapeutické intervence a to pouze u pacientů, u kterých je možné zaléčit všechny kontraktury na jedné ruce jednou aplikací Xiapexu. Další reapplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu tohoto zákroku není hrazena.

2) Léčba Peyronieho nemoci (PN) pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou PN a hmatným plakem a deformitou zakřivení minimálně 30 stupňů až maximálně 60 stupňů. Pokud je v rámci jedné léčebné intervence deformita zakřivení menší než 15 stupňů, nebo pokud lékař stanoví, že další léčba není klinicky indikována, pak následná aplikace Xiapex není hrazena. Jsou hrazeny maximálně čtyři injekce v rámci jedné terapeutické intervence. Další reapplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu v rámci jedné terapeutické intervence není hrazena.

VYKAZOVACÍ LIMIT

Ústav souhlasí s vykazovacím limitem „S“ navrženým žadatelem. Dle SPC musí být přípravek XIAPEX lékařem, který je příslušně proškolený ve správném podáváníí léčivého přípravku a má zkušenosti s diagnostikou a léčbou urologických onemocnění u mužů (1). Symbol „S“ je dle ustanovení § 39 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb. vyhrazen pro případy přípravků, jejichž použití je s ohledem na účinnost a bezpečnost léčby a rovněž s ohledem veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť. Ústav při stanovení podmínek úhrady se symbolem „S“ nepovažuje za nezbytné dále limitovat preskripci léčivého přípravku na lékaře konkrétní specializované způsobilosti. Podmínka úhrady „S“ při omezení léčby na specializovaná centra již zaručuje požadovanou kvalitu preskripce. Vzhledem k tomu Ústav nepovažuje za nutné uvádět v indikačním omezení podmínku navrženou žadatelem „Přípravek Xiapex musí být podáván lékařem, který je příslušně proškolený ve správném podáváníí léčivého přípravku a má zkušenosti s diagnostikou a léčbou urologických onemocnění u mužů.“.

Ústav podotýká, že vykazovací limit „S“ aktuálně platí i pro indikaci Dupuytrenova kontraktura.

INDIKAČNÍ OMEZENÍ

Ústav navrhuje stanovit úhradu přípravku XIAPEX v souladu s podmínkami navrženými žadatelem, tj. jedná se o pacienty s Peyronieho nemoci kumulativně splňující tato kritéria:

- jsou starší 18 let: dle SPC neexistuje žádné relevantní použití přípravku XIAPEX u pediatrické populace ve věku 0-18 let v léčbě Peyronieho choroby (1)

- přítomnost hmatného plaku a deformity zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 60^\circ$: dle SPC je možno použití XIAPEXU u pacientů s deformitou zakřivení až 90° (1), nicméně Ústav je v řízení na žádost vázán návrhem žadatele a stanovuje proto úhradu pro užší subpopulaci pacientů s max. zakřivením 60° ; klinická účinnost a bezpečnost byla pro cílovou populaci dostatečně prokázána, viz část Posouzení terapeutické zaměnitelnosti tohoto dokumentu;
- pokud je v rámci jedné léčebné intervence deformita zakřivení menší než 15 stupňů, nebo pokud lékař stanoví, že další léčba není klinicky indikována, pak následná aplikace XIAPEX není hrazena:
 SPC předmětného přípravku (1) uvádí, že pokud je deformita zakřivení menší než 15 stupňů po prvním, druhém nebo třetím léčebném cyklu nebo pokud lékař stanoví, že další léčba není klinicky indikována, pak nemají být následné léčebné cykly prováděny (1) – toto koresponduje se skutečností, že dle SPC je možné podání až 8 injekcí v rámci 4 cyklů v rámci jedné terapeutické kúry. Ústav je nicméně v řízení na žádost vázán návrhem žadatele. Ústav doplňuje, že návrh žadatele v této části textu indikačního omezení koresponduje s žadatelem navrženým omezením úhrady na max. 4 injekce v rámci dvou cyklů; posouzení stavu po druhém, resp. třetím cyklu se tak stává (při hrazení max. 2 cyklů) z pohledu úhrady nerelevantní.
- jsou hrazeny max. 4 injekce v rámci jedné terapeutické intervence:
 Dle SPC (1) lze v rámci léčebné intervence (léčebné kúry) podat až 8 injekcí LP XIAPEX (1), nicméně Ústav je v řízení na žádost vázán návrhem žadatele a navrhuje proto stanovení úhrady v souladu s předloženými farmakoekonomickými analýzami s omezením na max. 4 injekce přípravku XIAPEX.
 Klinická účinnost a bezpečnost byla i při tomto dávkování dostatečně prokázána, viz např. studie z reálné klinické praxe Yang et al. 2016 (17), kde největší počet pacientů (22/47, 47 %) absolvoval právě 2 léčebné cykly (tzn. byly podány celkem 4 injekce LP XIAPEX) . Souhrnně bylo dosaženo zlepšení deformity zakřivení o $15,4^\circ$ (tj. 32,4 %, $p < 0,01$) a nežádoucí účinky byly zaznamenány u 5 pacientů ze 49, přičemž pouze v jednom případě byla nutná chirurgická revize (17).
 Dle stanoviska ČUS z 7. 2. 2019 je medián aplikovaných dávek LP Xiapex v rámci jedné intervence u mužů s M. Peyronie v počtu 4. Omezení podmínek na úhradu maximálně 4 injekčních aplikací LP XIAPEX pro jednoho pacienta s M. Peyronie během jedné léčebné intervence je pro ČUS dle jejího vyjádření akceptovatelné (24).
 Dle stanoviska ČUS datovaného 29. 6. 2017, které Ústav obdržel 28. 2. 2019, se v klinické praxi podle individuálních potřeb pacientů a v souladu s SPC využívají 1 až 4 cykly, což odpovídá počtu 2-8 injekcí. Vzhledem k osobním zkušenostem s aplikací a klinickým výsledkům léčby na pracovištích s největším počtem aplikací, a dobou následného sledování efektu léčby, se ČUS domnívá, že odpovídající množství injekcí bude v průměru 4 injekce na celou léčebnou kúru. Stejných výsledků dosahují srovnatelná evropská pracoviště, kde se medián pohybuje v počtu 4 ks injekcí (25).

Žadatel uvádí, že v USA, kde se LP XIAPEX používá nejdelší dobu, bylo v době od 28. 2. 2014 do 27. 2. 2015 léčeno 4 984 pacientů 19 969 injekcemi LP XIAPEX, což v průměru činí 4 injekce na pacienta.

Ústav s ohledem na výše uvedené považuje omezení úhrady na max. 4 injekce LP XIAPEX v léčbě PN za dostatečně odůvodněné.

- Další re aplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu v rámci jedné terapeutické intervence není hrazena:

Dle vyjádření ČUS (20) je možná opakovaná aplikace LP XIAPEX, ani platné SPC (1) ji nevylučuje. Ústav je nicméně v řízení na žádost vázán návrhem žadatele, který uvedl, že na základě jednání s plátcí navrhl takové znění indikačního omezení, které eliminuje nejistotu plátce v parametru rekurence, vzhledem k doposud nepublikovaným datům o rekurenci PN po aplikaci LP XIAPEX. Úhrada je tak omezena na jednu terapeutickou intervenci zahrnující podání max. 4 injekcí LP XIAPEX, re aplikace při rekurenci není hrazena.

Závěr hodnotící zprávy

Výše a podmínky úhrady:

Kód SÚKL	Název přípravku	Doplňek názvu	Úhrada (Kč) / balení, návrh žadatele	Úhrada (Kč) / balení, stanovisko Ústavu	Výše úhrady (Kč) /balení pro konečného spotřebitele
0168122	XIAPEX	0,9MG INJ PSO LQF 1+1X3ML	17 054,61	16 342,44	19 280,02

Ústavem stanovená výše úhrady léčivého přípravku XIAPEX 0,9MG INJ PSO LQF 1+1X3ML, kód SÚKL 0168122 (**16 342,44 Kč**) je nižší než návrh žadatele (17 054,61 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovení Ústavu.

Ústav navrhuje stanovit výše uvedenému léčivému přípravku následující podmínky úhrady:

S

P: Léčba Dupuytrenovy kontraktury (DK) pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou DK a kontrakturou alespoň jednoho MP kloubu v rozmezí minimálně 20 stupňů až maximálně 100 stupňů nebo jednoho PIP kloubu v rozmezí

minimálně 20 stupňů až **maximálně 80 stupňů** a pozitivním „table top test“ definovaným jako neschopnost položit zároveň napnutý postižený prst (prsty) a dlaň na plochu stolu. Je hrazena pouze jedna injekce v rámci jedné terapeutické intervence a to pouze u pacientů, u kterých je možné залéčit všechny kontraktury na jedné ruce jednou aplikací Xiapexu. Další re aplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu tohoto zákroku není hrazena.

Dne: 30. 4. 2019

Vypracovali:

Koordinátor: Mgr. Michaela Raichlová

Hodnotitel: PharmDr. Lucie Jelínková, PharmDr. Ivana Štefančíková

Sekce cenové a úhradové regulace SÚKL

Podpis: elektronicky

Reference:

- 1) Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [Online]. Česká republika: SÚKL, 2018, Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
- 2) Rozhodnutí v individuálním správním řízení LP XIAPEX, sp. zn. SUKLS20077/2012, které nabylo právní moci 8. 9. 2016.
- 3) EMA. *Souhrn zprávy EPAR určený pro veřejnost: XIAPEX*. [Online]. 2015 [Cit. 2017-08-16]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002048/WC500103377.pdf.
- 4) HORÁK, A. Peyronieho choroba. *Ces Urol*. [Online]. 2017;21(1):43-58 [Cit. 2017-09-06]. Dostupné z: [https://www.czechurol.cz/usr/cur_2017_1/files/assets/common/downloads/Ces%20Urol%202017;%2021\(1\).pdf](https://www.czechurol.cz/usr/cur_2017_1/files/assets/common/downloads/Ces%20Urol%202017;%2021(1).pdf).
- 5) EAU. *Guidelines on Penile Curvature*. [Online]. 2015 [Cit. 2017-08-16]. Dostupné z: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Penile-Curvature-2015.pdf>.
- 6) LEVINE, L, TAYLOR, F. Peyronieho choroba. *Urol List*. [Online]. 2008;6(4):5-17 [Cit. 2017-08-16]. Dostupné z: http://www.prolekare.cz/pdf?ida=ul_08_04_01.pdf.
- 7) XIAPEX – školící brožura k injekci – Peyronieova nemoc. [Online]. [Cit. 2017-09-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/rok-2016>.
- 8) GELBARD, M et al. Clinical Efficacy, Safety and Tolerability of Collagenase Clostridium Histolyticum for the Treatment of Peyronie Disease in 2 Large Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Phase 3 Studies. *J Urol*. [Online]. 2013;190:199-207 [Cit. 2017-08-16]. Dostupné z: [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(13\)00227-9/pdf](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(13)00227-9/pdf) a <http://www.jurology.com/cms/attachment/2009240930/2032009782/mmc1.pdf>.
- 9) TERLECKI, R, RASPER, A. Data vs Dogma in Peyronie's Disease. *Int Braz J Urol*. [Online]. 2016;42(6) [Cit. 2017-09-06]. Dostupné z:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5117959/pdf/1677-5538-ibju-42-06-1058.pdf>.

- 10) KUHLMANN, K, et al. Collagenase Clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease: patient selection and perspectives. *Patient Prefer Adherence*. [Online]. 2017;11:431-448 [Cit. 2017-09-06]. Dostupné z: <https://www.dovepress.com/collagenase-clostridium-histolyticum-in-the-treatment-of-peyroniesquo-peer-reviewed-article-PPA>.
- 11) BROUL, M, SCHRAML, J. Použití dotazníku IIEF 5 při hodnocení erektilní dysfunkce u pacientů s podezřením na karcinom prostaty. *Urol. praxi*. [Online]. 2011;12(4):256-259 [Cit. 2017-09-06]. Dostupné z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2011/04/12.pdf>.
- 12) LIPSHULTZ, L, et al. Clinical efficacy of collagenase Clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease by subgroup: results from two large, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III studies. *BJU Int*. [Online]. 2015;116:650-656 [Cit. 2017-09-06]. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bju.13096/epdf>.
- 13) YAFI, F, et al. A survey of SMSNA members regarding complications following intralesional injection therapy with Clostridium histolyticum for Peyronie's disease. *J Urol*. [Online]. 2016;195(4S) [Cit. 2017-09-06]. Dostupné z: [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(16\)02393-4/pdf](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(16)02393-4/pdf).
- 14) AUA. *Peyronie's Disease*. [Online]. 2015 [Cit. 2017-09-06]. Dostupné z: [https://www.auanet.org/guidelines/peyronies-disease-\(2015\)](https://www.auanet.org/guidelines/peyronies-disease-(2015)).
- 15) EMA. *Assessment report: XIAPEX*. [Online]. 2014 [Cit. 2017-08-16]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002048/WC500187327.pdf.
- 16) ATC/DDD Index 2018. *Www.whocc.no* [Online]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Dostupné z: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- 17) YANG, K, et al. Peyronie's Disease and Injectable Collagenase Clostridium histolyticum: Safety, Efficacy, and Improvements in Subjective Symptoms. *Urology*. 2016;94:143-147.
- 18) ZIEGELMANN, M, et al. Self-reported Clinical Meaningfulness Early in the Treatment Course Predicts Objective Outcomes in Men Undergoing Collagenase Clostridium histolyticum Injections for Peyronie Disease. *Urology*. 2017;106:107-112.
- 19) ZIEGELMANN, M, et al. Restoration of Penile Function and Patient Satisfaction with Intralesional Collagenase Clostridium Histolyticum Injection for Peyronie's Disease. *J Urol*. 2016;195:1051-1056.
- 20) Stanovisko České urologické společnosti ČLS JEP ze dne 5. 2. 2018.
- 21) HELLSTROM, W, et al. Self-report and Clinical Response to Peyronie's Disease Treatment: Peyronie's Disease Questionnaire Results From 2 Large Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Studies. *Urology*. 2015;86:291-299.

- 22) EAU. *Guidelines on Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, Penile Curvature and Priapism*. [Online]. 2017 [Cit. 2018-08-01]. Dostupné z: http://uroweb.org/wp-content/uploads/16-Male-Sexual-Dysfunction_2017_web.pdf.
- 23) Podklady ke stanovení základní úhrady, založené do spisu dne 21. 1. 2019 pod č. j. sukl17600/2019.
- 24) Stanovisko České urologické společnosti ČLS JEP ze dne 7. 2. 2019.
- 25) Stanovisko České urologické společnosti ČLS JEP ze dne 29. 6. 2017.